

**日本肺癌学会バイオマーカー委員会編**  
**肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き**

---

## 4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

### 4-1. EGFR

(2025年4月改訂 v.2.1)

#### 目次

(1) EGFR 分子とその遺伝子異常.....	4
1. はじめに.....	4
2. EGFR によるシグナル伝達 .....	4
3. EGFR 遺伝子変異 .....	5
(2) EGFR 変異陽性肺癌に対する治療.....	6
1. EGFR 低分子チロシンキナーゼ阻害薬.....	6
2. EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI 感受性.....	7
2-1. EGFR 活性型遺伝子変異 (common mutation) : エクソン 19 欠失変異 (Del 19) と L858R 変異 .....	7
2-2. EGFR エクソン 20 挿入変異 .....	7
2-3. 稀な EGFR 遺伝子変異 (uncommon mutation) .....	7
3. EGFR Common 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する治療.....	8
3-1. 初回治療における EGFR-TKI vs. 化学療法の臨床試験 .....	9
3-2. EGFR-TKI vs. EGFR-TKI の臨床試験 .....	9
3-3. EGFR-TKI と他の薬剤の併用療法.....	10
3-4. 周術期における EGFR-TKI .....	11
3-5. 放射線化学療法後における EGFR-TKI.....	11
4. EGFR エクソン 20 挿入変異に対する治療.....	12
4-1. アミバンタマブ.....	12
5. EGFR Uncommon 遺伝子変異陽性に対する治療 .....	12
5-1. 第一世代 EGFR-TKI (ゲフィチニブ, エルロチニブ) .....	12
5-2. アファチニブ.....	12
5-3. オシメルチニブ.....	12
5-4. ラゼルチニブ+アミバンタマブ .....	13
6. EGFR 遺伝子野生型における EGFR-TKI.....	13

(3) EGFR-TKI に対する獲得耐性	13
1. 獲得耐性メカニズム	13
2. 獲得耐性への治療戦略	14
2-1. 第三世代 EGFR-TKI 登場以前および T790M 変異陰性あるいは不明症例に対して	14
2-2. 第三世代 EGFR-TKI	14
2-3. オシメルチニブ	15
2-4. オシメルチニブの CNS 転移に対する効果	15
2-5. オシメルチニブに対する耐性機序	16
2-6. ラゼルチニブ	16
2-7. 免疫チェックポイント阻害剤およびその他の新規治療薬	17
(4) EGFR-TKI 治療とその他の効果予測因子	17
1. リガンドレベルの変化	17
2. EGFR 遺伝子増幅	18
3. 他の HER ファミリー	18
4. その他の遺伝子変化と TKI 感受性	18
(5) EGFR 変異の診断	18
1. EGFR 遺伝子変異検査の対象患者	18
2. EGFR 遺伝子変異検査に用いる検査法	19
2-1. 組織検査	21
2-1-1. EGFR-TKI 投与前の初回組織検査	21
2-1-2. EGFR-TKI 治療耐性後の T790M 変異検査	21
2-2. 血漿検査（リキッドバイオプシー検査）	22
2-2-1. EGFR-TKI 投与前の初回リキッドバイオプシー検査	23
2-2-2. EGFR-TKI 治療耐性後の二次的 T790M 変異検査	24
3. 対象となる検体とその適正性について	25
3-1. 組織・細胞検体	25
3-1-1. FFPE 組織検体	25
3-1-2. FFPE 細胞検体（セルブロック検体）	25
3-1-3. 細胞検体	26
3-1-4. 新鮮凍結検体	26
3-2. 血漿検体	26
4. EGFR 遺伝子変異のコンパニオン診断薬（CDx）の横断的使用に関する指針	26
4-1. 背景	26
4-2. EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する CDx と対象医薬品の現状	27
4-3. EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する医薬品横断的 CDx の提案	27
4-4. 横断的 CDx における注意点	28

4-4-1. 検出対象となる遺伝子変異の違いについて .....	28
4-4-2. 最小検出感度について .....	28
4-4-3. 不一致例について .....	28
4-5. 重要な基本的注意事項のまとめ .....	29
<b>5. 薬事承認および保険診療の観点からみた本検査のあり方 .....</b>	<b>29</b>
5-1. T790M 血漿検査の検査回数について .....	29
5-2. 同一月中の T790M 血漿検査・組織検査の実施について .....	29
<b>6. おわりに .....</b>	<b>30</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>31</b>

## 日本肺癌学会バイオマーカー委員会

久山 彰一, 三浦 理, 荒金 尚子, 國政 啓, 阪本 智宏, 清水 淳市, 須田 健一, 善家 義貴, 畑中 豊,  
林 大久生, 古屋 直樹, 三窪 将史, 宮内 栄作, 横内 浩, 豊岡伸一, 谷田部 恭

## (1) EGFR 分子とその遺伝子異常

### 1. はじめに

上皮成長因子受容体 (EGFR) 特異的なチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるゲフィチニブ (イレッサ®) が, 世界に先駆けて本邦で手術不能または再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) に対して 2002 年 7 月に承認され, 化学療法の不応例にもしばしば劇的な臨床症状および画像上の改善をもたらした. 2004 年に EGFR 遺伝子変異 (以下 EGFR 変異) を有する NSCLC においてゲフィチニブの感受性が高いことが発見され, これを機に EGFR-TKI の研究はおおいに加速することとなった<sup>1,2</sup>. 2007 年にはエルロチニブ (タルセバ®) が, 2014 年には第二世代の EGFR-TKI であるアファチニブ (ジオトリフ®) が承認された. 一方で, EGFR-TKI は EGFR 変異陽性 NSCLC に優れた抗腫瘍効果を示すものの, その後治療抵抗性 (耐性) となり, EGFR-TKI 耐性例の約半数に T790M 変異を認めることが明らかとなった<sup>3,4</sup>. 2016 年には, 「EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺

癌」に対し, オシメルチニブ (タグリッソ®) が承認された. これに伴い, EGFR-TKI 耐性時の再生検や, 耐性時の T790M 変異および初回診断時 EGFR 変異の血漿検査の承認など様々な変化が起きた. オシメルチニブについては, 2018 年に EGFR 変異陽性 NSCLC に対する一次治療に, 2022 年には EGFR 変異陽性 NSCLC に対する術後補助療法として適応拡大が承認された. また, 2019 年にはダコミチニブ (ビジンプロ®) が承認されている.

この手引きは, 肺癌診療に携わる医療従事者のために 2009 年に作成され, 以降の急速な進歩にあわせ日本肺癌学会バイオマーカー委員会によって版改訂を重ねてきた.

### 2. EGFR によるシグナル伝達

EGFR は HER ファミリーと呼ばれる 4 つのレセプター分子族の一員で, EGFR/HER1/erbB1, HER2/neu/erbB2, HER3/erbB3, HER4/erbB4 の 4 つの分子からなる. HER ファミリーの増殖因子 (リガンド) は 11 種知られているが, EGFR に特異的に結合するグループ [EGF, TGF $\alpha$ , amphiregulin (AR)], EGFR と HER4 に結合するグルー

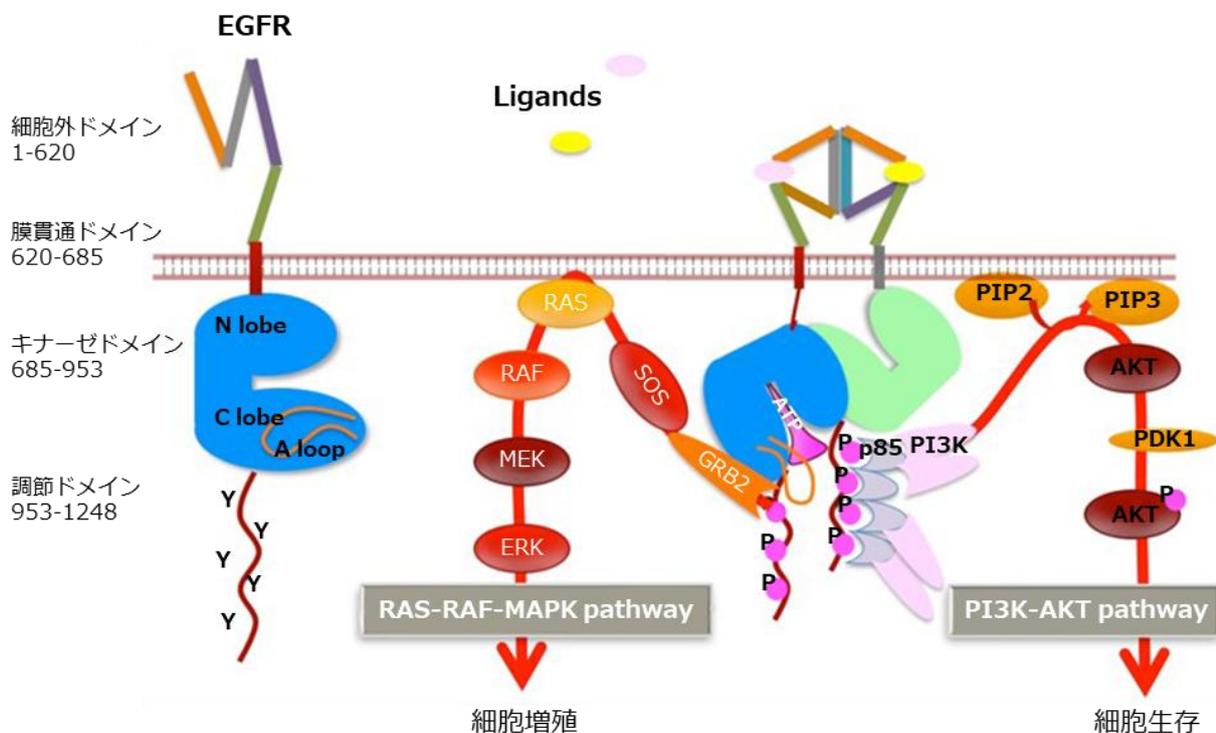


図 1. EGFR 経路

上皮増殖因子受容体 (EGFR) は細胞膜を貫通する受容体タンパク質である. チロシンキナーゼは N lobe と C lobe よりなり 2 つの lobe の間の cleft に ATP が結合する. EGFR-TKI はこの部において ATP と競合阻害する. 受容体に増殖因子 (リガンド) が結合すると, 図に示すような非対称的な二量体 (ダイマー) 形成が起こり, ATP のリン酸が調節ドメインのチロシン残基に移される. このリン酸化チロシンに種々のタンパク質が結合していき次々と下流のタンパク質が活性化されていく. 特に重要なのが図に示した RAS-RAF-MAPK 経路と PI3K-AKT 経路である.

Reproduced with permission from [10] © Wiley (2016).

ブ〔betacellulin (BTC), heparin-binding EGF (HB-EGF), epiregulin〕, HER3, HER4 に結合するグループ〔neuregulin (NRG) (heregulin)〕の3つに大別できる。HER2 には対応するリガンドがないが、常にリガンドが結合して活性化した状態に類似の構造をとっており、後述するダイマーの相手として選ばれやすい。一方、HER3 はアミノ酸の置換によってチロシンキナーゼ活性を失っているが、Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の調節サブユニットである p85 の結合部位を多く有しており、ダイマーの相手として特に細胞生存に関わるシグナル伝達に重要である<sup>5,6</sup>。

リガンドが細胞外ドメインに結合すると、同一分子間でホモダイマーを形成したり、他の HER ファミリー分子とヘテロダイマーを形成したりする。この場合 EGFR や HER4 どちらのホモダイマーの活性は低く、ヘテロダイマー、特に HER2 とのヘテロダイマーの活性が高い。この細胞内ドメインのチロシンキナーゼはお互いのチロシン残基をリン酸化して活性化される。するとそのリン酸化部位に特異的に種々のアダプタータンパク (PLC $\gamma$ , aCBL, GRB2, SHC, p85 など) が結合し、さらに下流の RAS-MAPK 経路, PI3K-AKT 経路, STAT 経路などに伝えられる。そして、増殖やアポトーシスの回避, 血管新生, 転移など、癌細胞にとって重要な表現型に寄与すると考えられている<sup>5,6</sup>。EGFR の過剰発現は肺癌を含む種々の腫瘍で高頻度に認められ<sup>7-9</sup>、予後にも関連するため、標的分子として注目されることとなった (図1)。

### 3. EGFR 遺伝子変異

2002 年 7 月に本邦で初めて承認された EGFR-TKI であるゲフィチニブは、NSCLC に対して優れた抗腫瘍効果を示すが、その抗腫瘍効果の詳細な機序について当初不明であった。2004 年に、EGFR チロシンキナーゼドメインの変異がゲフィチニブの奏効率が高い NSCLC に多くみられることが報告され、*in vitro* でもゲフィチニブの感受性との関連が証明された<sup>1,2</sup>。肺癌における EGFR 変異のほとんど (93%) が、細胞内のチロシンキナーゼドメインの中でもエクソン 18-21 の領域に集中している。特に頻度が高いものは、エクソン 19 のコドン 746-750 の5つのアミノ酸 (ELREA) を中心とする部位の欠失変異 (Del 19) とエクソン 21 のコドン 858 においてロイシンから

アルギニンに変化する (L858R) 点突然変異である (図2)<sup>10</sup>。Del 19 には欠失アミノ酸の個数や、アミノ酸置換を伴うものなど非常に多くのバリエーションがあるが、E746-A750 の単純欠失が最も多く、L747-E753 欠失に S が挿入されたもの、L747-E751 欠失、L747-E750 欠失に P が挿入されたものなどが続く。その他、エクソン 18 のコドン 719 の点突然変異 (G719X: アミノ酸が A, C, S の場合があり、まとめて X と表す)、E709X、エクソン 20 の挿入変異、S768I、エクソン 21 の L861Q などの稀な遺伝子変異 (uncommon mutation) が認められる。これらの EGFR 変異型のうち、機能的に EGF や TGF $\alpha$  などのリガンドの刺激がない場合でも下流の増殖シグナル経路にリン酸化シグナルを送り続けるタイプは、活性型変異と呼ばれる。

EGFR 変異は東洋人、女性、非喫煙者、腺癌に多くみられる<sup>11,12</sup>。2013 年のメタアナリシス (mutMap) によると、その頻度はアジア人腺癌の 47.9%、扁平上皮癌の 4.6%、西洋人腺癌の 19.2%、扁平上皮癌の 3.3%、既重喫煙者の 8.4-35.9% および非-軽喫煙者の 37.6-62.5% であった<sup>13</sup>。2015 年にはさらに大規模なメタアナリシスの結果 (mutMapII: a global EGFR mutMap) が報告され、日本人の腺癌の EGFR 変異の頻度は 45% (21-68%) であった<sup>14</sup>。このように、EGFR 変異は組織学的には腺癌に多いが、未分化な腺癌で大細胞癌とも見なされるような症例や腺扁平上皮癌、小細胞癌 (特に腺癌との combined type) などでもしばしば検出される。腺癌の亜型別にみると TTF-1 やサーファクタントを発現しているような肺癌に頻度が高い (50-65%)<sup>15</sup>。腺癌 200 例の解析において、EGFR 変異陽性腺癌の IASLC/ATS/ERS 分類によるサブタイプでは、acinar predominant (43/77; 55.8%) と papillary predominant (26/49; 53.1%) が多いと報告されている。また 200 例中 3 例が lepidic predominant で、全例が EGFR 変異陽性であった<sup>16</sup>。

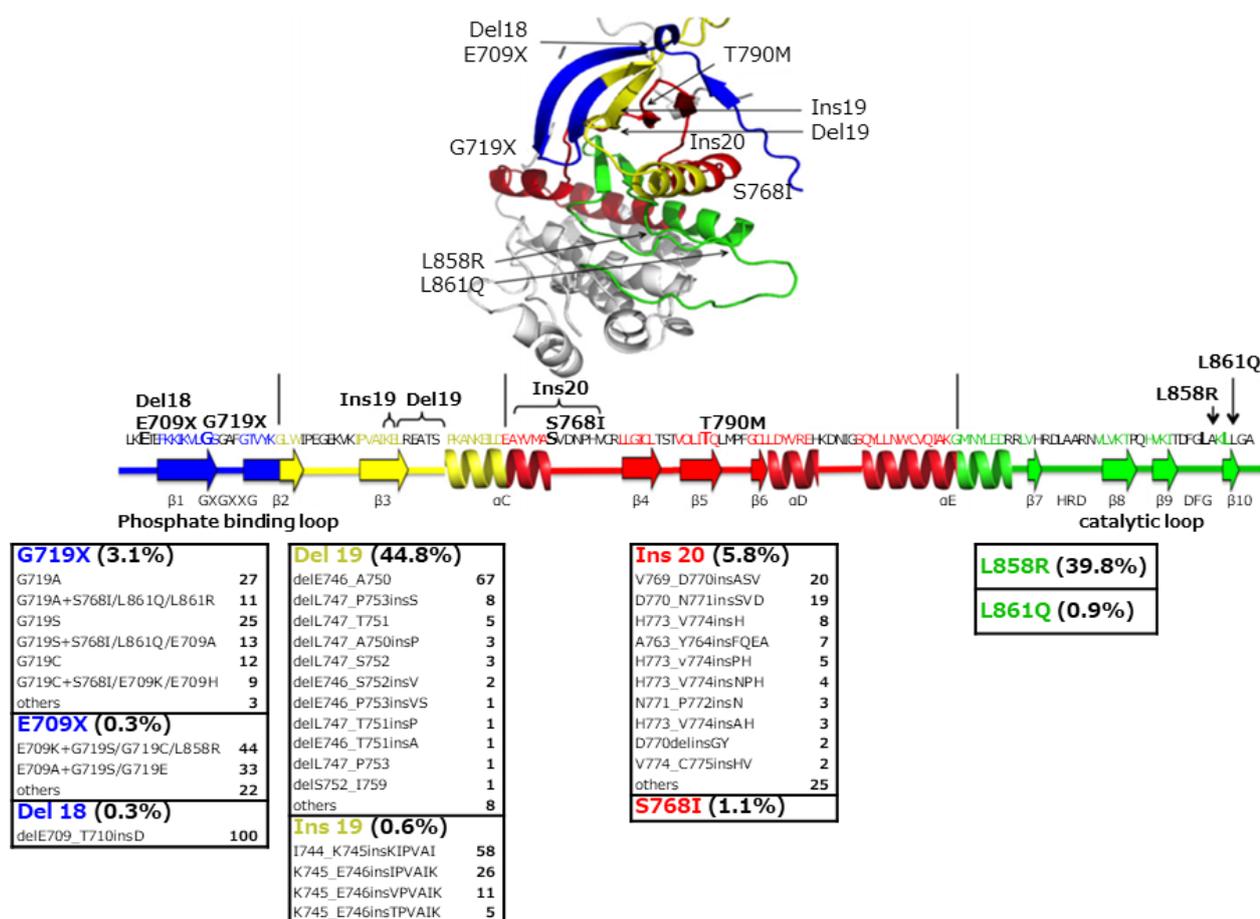


図 2. EGFR 遺伝子変異の種類と頻度

最近の大規模な研究の編集による肺癌における上皮増殖因子受容体 (EGFR) タンパク質の構造と EGFR 遺伝子変異の頻度。代表的な遺伝子変異の各コドンは、EGFR キナーゼドメインのタンパク質配列にマッピングしている。エクソン 18, 19, 20 および 21 のコドンは、それぞれ青色、黄色、赤色と緑色で示している。スパイラル構造は、 $\alpha$ -ヘリックスを、太い矢印は、 $\beta$ シートを示している。

Reproduced with permission from [10] © Wiley (2016).

## (2) EGFR 変異陽性肺癌に対する治療

### 1. EGFR 低分子チロシンキナーゼ阻害薬

現在本邦で使用されている EGFR-TKI には、第一世代の EGFR 特異的可逆的 TKI であるゲフィチニブおよびエールロチニブと、EGFR/HER2/HER4 を不可逆的に阻害する第二世代のアファチニブおよびダコミチニブ、そして第三世代のオシメルチニブがある。オシメルチニブは、EGFR 活性型変異および EGFR T790M 変異に対して選択的かつ不可逆的に作用する<sup>17</sup>。

第一および第二世代の EGFR-TKI の副作用としては、皮膚障害、爪囲炎、下痢などが多い<sup>18</sup>。一方で、オシメルチニブは EGFR 活性型変異と T790M 変異に対しても作用するが、野生型 EGFR への作用は限定的となるよう開

発された薬剤であるため、皮膚障害や爪囲炎、下痢は発現しても軽度である<sup>19,20</sup>。EGFR-TKI の重篤な副作用として、薬剤性の間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease; ILD) があげられる。EGFR-TKI 関連 ILD に関するメタアナリシスでは、ILD 発現頻度は初回 EGFR-TKI 治療で 1.12%、再投与で 1.13%であった。しかし、日本人コホートでの ILD 発現率は日本人以外と比較して高く、重篤であった〔日本人 vs. 日本人以外: (全グレード) 4.77% vs. 0.55%,  $p < 0.001$ , (高グレード) 2.49% vs. 0.37%,  $p < 0.001$ ]<sup>21</sup>。また、タグリソフ®の使用成績調査の結果から、オシメルチニブの ILD 発現頻度は 6.8% (245 症例/3,578 症例) で、ILD 発現に関する多変量ロジスティック回帰モデル解析結果では「間質性肺疾患の病歴」と「ニボルマブ前治療歴」が有意なリスク因子とされた<sup>22</sup>。一方で、オシメルチニブ治療中の 20 例中 7 例 (30%) に一過性無症候性肺陰影 (transient asymptomatic pulmonary

opacities ; TAPOs) が出現し, 治療継続中に改善したとの報告もあり, ILD かどうかの判断は臨床症状も含めて慎重になされるべきである<sup>23</sup>.

## 2. EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI 感受性

一般に, EGFR 変異が起こると EGFR チロシンキナーゼの ATP 結合部位に構造変化が生じ, リガンドの刺激がなくても恒常的に活性化することで, 癌細胞の増殖や生存がこの経路に依存した状態となる (oncogene addiction). EGFR-TKI は, EGFR チロシンキナーゼ領域において ATP の結合を競合的に阻害し, EGFR の自己リン酸化を抑制する. その結果, 下流へのシグナル伝達を遮断し, 抗腫瘍効果を示す<sup>24</sup>.

### 2-1. EGFR 活性型遺伝子変異 (common mutation) : エクソン 19 欠失変異 (Del 19) と L858R 変異

EGFR 活性型変異 (common mutation) の頻度は, Del 19 が 44.8% (2,573 症例/5,741 症例), L858R 変異が 39.8% (2,283 症例/5,731 症例) と報告されている<sup>10,25-29</sup>. いずれも EGFR-TKI に高い感受性を示すが, 変異のサブタイプによって有効性が異なる. EGFR 変異を有する進行 NSCLC 患者を対象とした 12 の臨床試験の統合解析において, EGFR-TKI 治療による無増悪生存期間 (PFS), 全生存期間 (OS) および奏効割合 (ORR) に関して, Del 19 が L858R 変異に比べ有意に良好であった: PFS (hazard ratio (HR) =0.69; 95%信頼区間(CI), 0.57-0.82;  $p<0.001$ ), OS (HR=0.61; 95%CI, 0.43-0.86;  $p=0.005$ ), ORR (odds ratio=2.14; 95%CI, 1.63-2.81;  $p<0.001$ ). また, EGFR 変異別の臨床的背景との関連については, L858R 変異と比較して Del 19 のほうが有意に若年者に多く, 喫煙歴のある割合が高かった<sup>30</sup>.

分子構造上, Del 19 は ATP 結合部位のループから 3-8 残基が欠失しており, 一方で L858R 変異は ATP 結合部位から離れて存在しているために EGFR-TKI に対する効果が異なると考えられている<sup>31</sup>. Del 19 は $\alpha$ -ヘリックスで残基が欠失した結果, チロシンキナーゼドメインの必須残基の構造変化が起こり, EGFR-TKI に対する感受性が L858R 変異と比べてより高いと考えられる<sup>32</sup>. また L858R 変異は二量体を形成しないと活性化しないが, Del

19 は単体の状態でも下流シグナルが活性化されるという報告<sup>33</sup>や二量体形成後の自己リン酸化部位が異なり, それに続く下流へのシグナル伝達が異なるという報告もある<sup>34</sup>. これらの, 分子生物学的な違いが, EGFR-TKI に対する効果に影響している可能性が考えられる.

### 2-2. EGFR エクソン 20 挿入変異

EGFR エクソン 20 の挿入変異の頻度は EGFR 変異の 5.8-12% で<sup>10,35-39</sup>, ORR は第一世代 EGFR-TKI に対し 17%<sup>37,38,40-42</sup>, アファチニブに対して 10%と効果が乏しい<sup>36,44</sup>. 一方で, EGFR A763\_Y764insFQEA は各世代の EGFR-TKI に対する感受性が報告されている<sup>43,45</sup>. 近年, エクソン 20 の挿入変異を対象とした薬剤開発が進められている (「4. EGFR エクソン 20 挿入変異に対する治療」を参照)<sup>46,47</sup>.

### 2-3. 稀な EGFR 遺伝子変異 (uncommon mutation)

その他の稀な EGFR 変異は大きく 3 つのカテゴリに分類される. エクソン 18 の G719X, エクソン 20 の S768I, エクソン 21 の L861X の 3 つの点突然変異は, Uncommon 変異の中でも Major uncommon 変異と呼ばれる. EGFR G719X は第一世代 EGFR-TKI に対する ORR が 32%であるのに対し, LUX-Lung 2, 3, 6 試験の統合解析ではアファチニブに対する ORR は 78%と良好であった<sup>10,44</sup>. S768I および L861Q は, 第一世代 EGFR-TKI に対する ORR がそれぞれ 42%および 39%<sup>10</sup>, アファチニブに対する ORR がそれぞれ 100%および 56%であった<sup>44</sup>.

2 つ以上の EGFR 遺伝子変異を有する変異は compound 変異と呼ばれる. Common 変異と uncommon 変異の Compound 変異は, 治療上は uncommon 変異として取り扱われる. Compound 変異は次世代シーケンサー (NGS) を用いることで, その検出率が上がる可能性が示唆されている. Kohsaka らは, EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 390 検体を NGS で再度検討すると, 既知の遺伝子変異の他に 15.9%で compound 変異を認められることを示した<sup>216</sup>. また, それぞれの主たる変異毎に compound mutation の頻度が異なることも示されている (エクソン 19 欠失 4.7%, エクソン 21

点変異 19.5%, G719X 93.3%, L861Q 36.4%)。エクソン 18 の E709X も比較的多く検出される Uncommon 変異の 1 つであるが、他の遺伝子変異との compound として検出されることが多い変異である。

EGFR の多くの意義不明の変異 (variants of unknown significance; VUS) も検出されることがある。形質転換能力および EGFR-TKI に対する感受性の検討において、エクソン 19 内のゲフィチニブおよびエルロチニブ非感受性ミスセンス変異、ならびに L833V, A839T, V851I, A871T および G873E など、EGFR-TKI 耐性に関わる変異が同定されている<sup>49</sup>。また、L858R 変異の 12.8% が compound 変異を有し、ゲフィチニブの初期耐性に関与している可能性が示されている<sup>49</sup>。一方で、L833V に関しては活性化およびゲフィチニブへの感受性に関する報告もある<sup>50,51</sup>。

このほか、分子構造に基づく分類も提案されている<sup>217</sup>。この報告では、エクソン 19 欠失、エクソン 21 点変異のようにほとんどの EGFR-TKI が感受性を示す“Classical-like mutation”と、第三世代 EGFR-TKI が有効な“T790M mutation”, Exon 20 挿入変異に特異的な薬剤が効果を示す“Exon 20 loop insertion mutation”, そして第二世代 EGFR-TKI が有効な“PACC (P-loop α C-helix compressing) mutation”の 4 つのカテゴリーに分類さ

れ、それぞれに有効な可能性が高い薬剤が示されている。いままで Major uncommon に分類されてきた L861Q や Exon 20 挿入変異の中でも EGFR-TKI の効果が期待できる A763insFQEA は Classical-like mutation に分類されている。現在、この分類に基づき PACC mutation を対象とした新規薬剤開発も進められており、それぞれの分類の違いを理解しておくことが必要である。

### 3. EGFR Common 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する治療

EGFR 変異陽性に限定しない NSCLC に対する EGFR-TKI の第Ⅲ相比較試験では、negative な結果が続いた。まず、EGFR-TKI の標準化学療法への上乗せ効果および延命効果をみた 4 つの臨床試験 (TALENT<sup>52</sup>, INTACT1<sup>53</sup>, INTACT2<sup>54</sup>, TRIBUTE<sup>55</sup>) ではいずれも negative な結果であった。次いで、既治療進行 NSCLC に対するゲフィチニブ (ISEL 試験<sup>56</sup>) あるいはエルロチニブ (BR.21 試験<sup>57</sup>) と best supportive care の比較試験が行われたが、BR.21 試験のみエルロチニブの延命効果を示した。セカンドライン以降でのドセタキセルとの比較試験において、国内の V15-32 試験はゲフィチニブの非劣性が証明されず<sup>58</sup>、海外での INTEREST 試験ではゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性が証明された<sup>59</sup>。

表 1. EGFR 遺伝子変異陽性患者に対するファーストライン EGFR-TKI とプラチナ併用化学療法の比較

Study (n)	レジメン	適格条件	ORR (%)	mPFS (月)	HR (95% CI)	mOS (月)	HR (95% CI)
IPASS (n=261) †	Gefitinib vs. CBDCA/PTX	Ex19/L858R+ Others	71 vs. 47	9.5 vs. 6.3	0.48 (0.36-0.64) p < 0.0001	21.6 vs. 21.9	1.00 (0.76-1.33) p = 0.990
First-SIGNAL (n=42) †	Gefitinib vs. CDDP/GEM	Ex19/L858R	85 vs. 38	8.0 vs. 6.3	0.54 (0.27-1.1)	27.2 vs. 25.6	1.04 (0.50-2.2)
NEJ002 (n=228)	Gefitinib vs. CBDCA/PTX	Ex19/L858R + others (6%)	74 vs. 31	10.8 vs. 5.4	0.30 (0.22-0.41) p < 0.001	27.7 vs. 26.6	0.89 (0.63-1.24) p = 0.483
WJTOG3405 (n=172)	Gefitinib vs. CDDP/DTX	Ex19/L858R	62 vs. 32	9.6 vs. 6.6	0.56 (0.41-0.77) p < 0.0001	34.9 vs. 37.3	1.25 (0.88-1.78) p = 0.207
EURTAC (n=174)	Erlotinib vs. CDDP or CBDCA/DTX or GEM	Ex19/L858R	61 vs. 18	9.7 vs. 5.2	0.37 (0.25-0.54) p < 0.0001	22.9 vs. 19.6	0.92 (0.63-1.35) p = 0.68
OPTIMAL (n=165)	Erlotinib vs. CBDCA/GEM	Ex19/L858R	83 vs. 36	13.7 vs. 4.6	0.16 (0.11-0.26) p < 0.0001	22.8 vs. 27.2	1.19 (0.83-1.71) p = 0.2663
ENSURE (n=217)	Erlotinib vs. CDDP/GEM	Ex19/L858R	63 vs. 34	11 vs. 5.6	0.42 (0.27-0.66) p = 0.0001	26.3 vs. 25.5	0.91 (0.63-1.31) p = 0.607
LUX-lung 3 (n=345)	Afatinib vs. CDDP/PEM	Ex19/L858R+ Others (11%)	56 vs. 23 (61 vs. 22)*	11.1 vs. 6.9 (13.6 vs. 6.9)*	0.58 (0.43-0.78) [0.47 (0.34-0.65)]* p = 0.001	28.2 vs. 28.2	0.88 (0.66-1.17) p = 0.39
LUX-lung 6 (n=363)	Afatinib vs. CDDP/GEM	Ex19/L858R+ Others (11%)	74 vs. 31	11.0 vs. 5.6	0.28 (0.20-0.39) p < 0.0001	23.1 vs. 23.5	0.93 (0.72-1.22) p = 0.61

† サブグループ解析, \* exon 19 欠失変異と L858R 変異のみ (n=308)

CBDCA; carboplatin, CDDP; cisplatin, PTX; paclitaxel, GEM; gemcitabine, DTX; docetaxel, PEM; pemetrexed, ORR; objective response rate, mPFS; median progression free survival, HR; hazard ratio, mOS; median overall survival

これらの混沌とした状況に終止符を打ったのは、アジアで行われたカルボプラチン+パクリタキセル対ゲフィチニブの第Ⅲ相試験 (IPASS)<sup>60</sup>である。本試験では、非-軽喫煙歴の腺癌症例を対象にゲフィチニブの PFS における優越性が検証されたが、試験全体において統計学的にはゲフィチニブの優越性が示されたものの、両群の PFS 曲線が交差する解釈が難しい結果が示された。しかし、EGFR 変異別のサブセット解析にて、EGFR 変異陽性群ではゲフィチニブ群が明らかに化学療法群に勝り (HR=0.48)、一方の EGFR 変異陰性群ではまったく逆の結果となったことから (HR=2.85)、EGFR-TKI の効果予測因子が EGFR 変異である可能性が示唆された (表 1)。

### 3-1. 初回治療における EGFR-TKI vs. 化学療法の臨床試験

IPASS や韓国で行われた First-SIGNAL 試験<sup>61</sup>のような臨床的背景因子 (腺癌、非喫煙者) ではなく、EGFR 変異陽性 NSCLC に対するゲフィチニブの効果を検証する第Ⅲ相臨床試験が、まず本邦から世界に先駆けて 2 つ報告された。NEJ002 試験<sup>62</sup>と WJTOG3405 試験<sup>63</sup>は、ともにゲフィチニブを試験治療群とし、標準治療群を前者はカルボプラチン+パクリタキセル、後者はシスプラチン+ドセタキセルとした。いずれの試験においても、PFS ではゲフィチニブ群が優越性を示し、OS については両群間で差を認めなかった。これは二次治療以降のクロスオーバーによるもので、WJTOG3405 試験の生存期間中央値 (MST) は 36 カ月を超える長いものであった (表 1)。その後、エルロチニブとプラチナ併用療法との比較試験として中国から OPTIMAL 試験<sup>64</sup>、欧州からは EURTAC 試験<sup>65</sup>が報告され、PFS および ORR ともにエルロチニブの優越性が示された。さらにアファチニブとプラチナ併用療法との第Ⅲ相臨床試験が行われた。LUX-Lung 3 試験<sup>66</sup>ではシスプラチン+ペメトレキセド群と LUX-Lung 6 試験<sup>67</sup>ではシスプラチン+ゲムシタピン群との比較が行われ、主要評価項目の PFS では、両試験において化学療法群に対するアファチニブ群の有意な延長効果を認めた (表 1)。2015 年に LUX-Lung 3 試験と LUX-Lung 6 試験の OS の統合解析の結果が報告され、EGFR 活性型変異 (common mutation) においてアファチニブ群が化学療法群に対して有意に OS を延長することが示された

(HR=0.81)<sup>68</sup>。この統合解析において、EGFR 変異のサブタイプにより治療効果が異なることが注目された。Del 19 においてはアファチニブ群で有意な OS の延長 (HR=0.59) を認めた。一方、L858R 変異では有意差はないものの、化学療法群で良い傾向がみられた<sup>68</sup>。LUX-Lung 3 試験の日本人サブグループ解析でも同様に Del 19 ではアファチニブ群で有意な OS の延長を認めた<sup>69</sup>。いずれの臨床試験も EGFR 変異陽性例に対しては EGFR-TKI が初回治療として有意に優れた PFS の延長効果を示し、オシメルチニブの一次治療適応拡大承認までは第一および二世世代 EGFR-TKI が初回標準療法とされていた。

### 3-2. EGFR-TKI vs. EGFR-TKI の臨床試験

第一および二世世代の EGFR-TKI の効果の優劣は 2017 年までは明らかではなく、皮疹や下痢などの有害事象の頻度としてはゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブの順で多くなることが知られている。一方、肝機能障害はゲフィチニブに多い<sup>18</sup>。それらの有効性と安全性のバランスを含めた優劣の判断には head to head の前向き比較試験での結果が重要とされた。

腺癌を対象に二次治療以降でエルロチニブとゲフィチニブを比較する第Ⅲ相比較試験 (WJOG5108L 試験) が行われ、主要評価項目である PFS においてゲフィチニブのエルロチニブに対する非劣性は証明されず、EGFR 変異全体、Del 19、L858R 変異いずれのサブグループ解析においても有意差を認めなかった<sup>70</sup> (表 2)。ゲフィチニブとアファチニブとの第Ⅱb 相比較試験 (LUX-Lung 7 試験) の結果が報告された。LUX-Lung 7 試験では主要評価項目である PFS と time-to-treatment failure がアファチニブ群において有意に延長したが<sup>71</sup>、OS には差がなかった<sup>72</sup> (表 2)。この試験においては LUX-Lung 3 試験と LUX-Lung 6 試験の統合解析結果<sup>68</sup>と異なり、L858R 変異を有する患者においても、アファチニブ群において PFS や奏効率は Del 19 と同様に良好な結果であったが、あくまでも第Ⅱb 相比較試験のサブグループ解析である。

また二世世代 EGFR-TKI であるダコミチニブとゲフィチニブとの第Ⅲ相比較試験 (ARCHER 1050) においては主要評価項目である PFS と副次評価項目である OS がダコミチニブ群において有意に延長した<sup>73,74</sup> (表 2)。しか

し中枢神経系 (CNS) 転移を除外した患者集団の結果で、66%の患者にダコミチニブの減量が必要となり、有害事象が課題と考えられた。この試験の結果、ダコミチニブは本邦において 2019 年 1 月に 5 番目の EGFR-TKI として承認された。当初、therascreen® EGFR 変異検出キット RGQ「キアゲン」のみがコンパニオン診断薬 (CDx) であったが、2019 年 9 月にコバス® EGFR 変異検出キット v2.0 も追加承認された。

これら EGFR-TKI 同士の臨床試験に決定打を放ったのが、第三世代のオシメルチニブと第一世代 EGFR-TKI のゲフィチニブあるいはエルロチニブとの第Ⅲ相比較試験 (FLAURA 試験) である。オシメルチニブ群において PFS が有意に延長し、脳転移症例にも有効で、Grade3 以上の毒性も有意に少なかった<sup>20,75</sup>。この試験でのオシメルチニブの有効性および忍容性から、オシメルチニブは EGFR 変異陽性 NSCLC の初回標準治療となった (表 2)<sup>76</sup>。また 2019 年 9 月にはオシメルチニブ群において OS も有

意に延長したことが報告された (HR=0.799; 95%CI, 0.641-0.997;  $p=0.0462$ , OS 中央値; 38.6 カ月 vs. 31.8 カ月)<sup>77</sup>。

### 3-3. EGFR-TKI と他の薬剤の併用療法

EGFR-TKI と他の薬剤の併用療法を検討した臨床試験の結果が報告されている。エルロチニブ+ペバシズマブ併用療法の JO25567 試験<sup>78</sup>では PFS は良好であったが OS には差がなかった<sup>79</sup>。ゲフィチニブ+ペバシズマブ併用療法の OLCSG1001 試験<sup>80</sup>、ゲフィチニブ+ペメトレキセド併用療法の JMIT 試験<sup>81</sup>、ゲフィチニブ+カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法の NEJ005/TCOG0902 試験<sup>82</sup>などで、EGFR-TKI と他の薬剤の併用療法について報告されている。アファチニブ単剤に対するアファチニブ+セツキシマブ併用療法の効果を検証する第Ⅱ相試験 (ACE-Lung) ではセツキシマブの上乗せ効果は認められなかった<sup>83</sup>。

表 2. EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する EGFR-TKI と EGFR-TKI の比較

Study (n)	Phase	line	レジメン	適格条件	ORR (%)	mPFS (月)	HR (95% CI)	mOS (月)	HR (95% CI)
WJOG 5108L (n=561, *EGFR 変異, n=401)	III	2 <sup>nd</sup> 以降	Gefitinib vs. Erlotinib	腺癌 +B *Ex19/L858R + Others	*58.9 vs. 55.0	*8.3 vs. 10.0	*1.093 (0.879-1.358) $p=0.424$	*26.5 vs. 31.4	*1.189 (0.900-1.570) $p=0.221$
LUX-Lung 7 (n=319)	Ib	1 <sup>st</sup>	Afatinib vs. Gefitinib	Ex19/L858R	72.5 vs. 56.0	11.0 vs. 10.9	0.74 (0.57-0.95) $p=0.0178$	27.9 vs. 24.5	0.86 (0.66-1.12) $p=0.2580$
ARCHER 1050 (n=452)	III	1 <sup>st</sup>	Dacomitinib vs. Gefitinib	Ex19/L858R	75 vs. 72	14.7 vs. 9.2	0.59 (0.47-0.74) $p<0.0001$	34.1 vs. 26.8	0.76 (0.582-0.993) $p=0.044$
FLAURA (n=556)	III	1 <sup>st</sup>	Osimertinib vs. Gefitinib/Erlotinib	Ex19/L858R	80 vs. 76	18.9 vs. 10.2	0.46 (0.37-0.57) $p<0.001$	38.6 vs. 31.8	0.799 (0.641-0.997) $p=0.0462$

\* EGFR 変異陽性の 401 名の解析, ORR; objective response rate, mPFS; median progression free survival, HR; hazard ratio, mOS; median overall survival

表 3. EGFR 遺伝子変異陽性患者に対するファーストライン EGFR-TKI+ 抗 VEGF (R) 抗体と EGFR-TKI 単剤の比較

Study (n)	Phase	レジメン	CNS転移	ORR (%)	mPFS (月)	HR (95% CI)	mOS (月)	HR (95% CI)
JO25567 (n=154)	II	Erlotinib± bevacizumab	無	69 vs. 64	16.0 vs. 9.7	0.54 (0.36-0.79) $p=0.0015$	47.0 vs. 47.4	0.81 (0.53-1.23) $p=0.3267$
ALLIANCE (n=88)	II	Erlotinib± bevacizumab	E+B: 26% E: 31%	81 vs. 83	17.9 vs. 13.5	0.81 (0.5-1.31) $p=0.39$	32.4 vs. 50.6	1.41 (0.71-2.81) $p=0.33$
NEJ026 (n=228)	III	Erlotinib± bevacizumab	E+B: 32% E: 32%	72 vs. 66	16.9 vs. 13.3	0.605 (0.417-0.877) $p=0.016$	50.7 vs. 46.2	1.007 (0.681-1.490) $p=0.973$
ARTEMIS (n=311)	III	Erlotinib± bevacizumab	E+B: 28% E: 31%	87 vs. 85	17.9 vs. 11.2	0.55 (0.41-0.73) $p<0.001$	36.2 vs. 31.6	0.92 (0.69-1.23) $p=0.581$
RELAY (n=449)	III	Erlotinib± ramucirumab	無	76 vs. 75	19.4 vs. 12.4	0.59 (0.46-0.76) $p<0.0001$	NR	—

CNS; central nervous system, ORR; objective response rate, mPFS; median progression free survival, HR; hazard ratio, mOS; median overall survival

E; erlotinib, B; bevacizumab, NR; not reached

しかしこれらの試験はすべて第Ⅱ相臨床試験である。EGFR-TKI と他の薬剤との併用療法を検討した第Ⅲ相臨床試験として *EGFR* 変異を有する未治療進行 NSCLC に対するゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ+カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法とを比較する NEJ009 試験では、併用療法群において PFS と OS ともに有意に延長し、併用療法群の OS 中央値が 50.9 カ月であった<sup>84</sup>。エルロチニブ+ベバシズマブ併用療法とエルロチニブ単剤療法を比較する NEJ026 試験では、併用療法群において PFS は有意に延長したが<sup>85</sup>、OS では差を認めなかった (HR=1.007; 95%CI, 0.681-1.490;  $p=0.973$ , OS 中央値; 50.7 カ月 vs. 46.2 カ月)<sup>86</sup> (表 3)。中国で行われた同様の ARTEMIS-CTONG1509 試験も同様の結果であった<sup>87</sup>。活性型 *EGFR* 変異を有し、CNS 転移のない未治療の進行 NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同二重盲検無作為化試験である RELAY 試験では、エルロチニブと抗 VEGFR-2 抗体薬ラムシルマブの併用が、エルロチニブ単剤と比較して PFS を大きく延長した (HR=0.59; 95%CI, 0.46-0.76;  $p<0.001$ , PFS 中央値; 19.4 カ月 vs. 12.4 カ月)<sup>88</sup>。中間解析時点での OS 中央値は両群ともに未到達である (表 3)。また、ゲフィチニブとラムシルマブ併用の RELAY+試験において、主要評価項目の 1 年 PFS 率が 65%であり、エルロチニブとラムシルマブの併用と同等の有効性と安全性が評価された<sup>89</sup>。これらの試験結果に基づき、2020 年 11 月に *EGFR* 変異陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC に対して、エルロチニブまたはゲフィチニブとラムシルマブの併用療法が適応追加された。

第三世代 EGFR-TKI と他の薬剤の併用療法についても試験結果が報告されつつある。*EGFR* 変異を有する未治療進行 NSCLC に対するオシメルチニブ単独療法とオシメルチニブ+化学療法の併用療法を比較した第Ⅲ相 FLAURA2 試験では、オシメルチニブ+化学療法の併用療法が、オシメルチニブ単独療法と比較して病勢進行または死亡リスクを 38%低下させた (HR=0.62; 95%CI, 0.49-0.79;  $p<0.001$ )<sup>90</sup>。この試験結果に基づき、2024 年 6 月にオシメルチニブと化学療法の併用療法が適応追加された。また、未治療の進行再発 *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC を対象とし、オシメルチニブを標準治療として、ラゼルチニブとアミバンタマブ併用療法の有効性を比較した無作為

化比較試験 (MARIPOSA 試験) の結果が報告された。主要評価項目である PFS において、ラゼルチニブとアミバンタマブの併用療法群の中央値は 23.7 カ月、オシメルチニブ群の中央値は 16.6 カ月であり、併用療法群において統計学的に有意な延長を認めた (HR=0.70; 95%CI, 0.58-0.85,  $p<0.001$ )<sup>91</sup>。この試験結果に基づき、2025 年 3 月に *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC に対してラゼルチニブ/アミバンタマブ併用療法は保険適用を取得した。

### 3-4. 周術期における EGFR-TKI

完全切除後の *EGFR* 変異 (Del 19 または L858R) 陽性 NSCLC に対して、術後補助化学療法後のオシメルチニブ (3 年間内服) とプラセボを比較した無作為化比較試験 (ADAURA 試験) が行われた。主要評価項目であるⅡ期およびⅢA 期 (第 7 版) 症例の無病生存期間 (DFS) において、オシメルチニブ群で統計学的に有意な延長が示され (HR=0.17; 99.06%CI, 0.11-0.26;  $p<0.001$ )<sup>92</sup>、オシメルチニブは 2022 年 8 月に *EGFR* 変異陽性の NSCLC における術後補助療法についても適応が追加された。5 年 OS に関しても、オシメルチニブ群 85%に対しプラセボ群 73%とオシメルチニブ群で有意な延長を認めている (HR=0.49; 95.03%CI, 0.33-0.73;  $p<0.001$ )<sup>93</sup>。また、オシメルチニブを術前療法に用いる NeoADAURA 試験 (NCT04351555, jRCT2080225229) なども行われており、より早期の症例に対する EGFR-TKI 使用の有効性が検証されている。

### 3-5. 放射線化学療法後における EGFR-TKI

切除不能なⅢ期の *EGFR* 変異陽性の NSCLC における化学放射線療法後のオシメルチニブ (病勢悪化まで継続) とプラセボを比較した無作為化比較試験 (LAURA 試験) の結果が報告された。主要評価項目である PFS において、オシメルチニブ群の中央値は 39.1 カ月、プラセボは 5.6 カ月であり、オシメルチニブ群で統計学的に有意な延長が示された (HR=0.16; 95%CI 0.10-0.24,  $p<0.001$ )<sup>215</sup>。これに基づき、オシメルチニブは *EGFR* 遺伝子変異陽性切除不能局所進行肺がん化学放射線治療後の維持療法として保険適用を申請している。

#### 4. EGFR エクソン 20 挿入変異に対する治療

従来 EGFR エクソン 20 の挿入変異は、ごく一部のサブタイプ (EGFR A763\_Y764insFQEA 変異) を除いては既存の EGFR-TKI 治療の効果は限定的であった。EGFR エクソン 20 挿入変異を伴う進行 NSCLC を対象として、プラチナ/ペメトレキセド併用療法にアミバンタマブの上乗せの有効性、安全性を評価するための無作為化比較試験 (PAPILLON 試験) が報告され、アミバンタマブの上乗せにより、病勢進行または死亡のリスクを 60%低減させることが示された (HR=0.40; 95%CI, 0.30-0.53;  $p < 0.001$ )<sup>47</sup>。この試験結果に基づき、2024 年 9 月に EGFR エクソン 20 挿入変異陽性 NSCLC を対象として、プラチナ/ペメトレキセド+アミバンタマブ併用療法が保険適用を取得した。

##### 4-1. アミバンタマブ

アミバンタマブは EGFR および肝細胞増殖因子受容体 (MET) を標的とする完全ヒト型二重特異性抗体であり、EGFR 変異と MET 変異を標的とする直接阻害効果とともに、Fc 領域を介した免疫反応も関与して抗腫瘍効果を発揮するとされる新規治療薬である。第 I 相試験である CHRYSALIS 試験の Exon 20 挿入変異を対象としたコホートにおいて、ORR 40% (95%CI, 29-51), 奏効期間中央値 11.1 カ月, PFS 中央値 8.3 カ月 (95% CI, 6.5-10.9) を示し、この結果をもって初めてプラチナ併用療法既治療 Exon 20 挿入変異に対する治療薬として 2021 年に FDA で承認された (本邦では単剤投与は未承認)。本邦では、PAPILLON 試験の結果に基づき、EGFR エクソン 20 挿入変異陽性 NSCLC を対象にしてプラチナ/ペメトレキセド+アミバンタマブ併用療法が保険適用を取得している。また、進行再発 EGFR コモン変異陽性 NSCLC を対象としても、未治療例でラゼルチニブ/アミバンタマブ併用療法 (MARIPOSA 試験) が保険適用を取得、EGFR-TKI 耐性例でプラチナ/ペメトレキセド+アミバンタマブ併用療法 (MARIPOSA-2 試験) が保険適用を申請している。

#### 5. EGFR Uncommon 遺伝子変異陽性に対する治療

##### 5-1. 第一世代 EGFR-TKI (ゲフィチニブ, エルロチニブ)

第一世代 EGFR-TKI は *in vitro* においても uncommon 変異のクローンに対する活性はいずれも低く、実際の症例に対する効果も不十分である<sup>218</sup>。前向き試験のデータは乏しいが、NEJ002 に登録された G719X と L861Q 変異を示した 10 症例に対するゲフィチニブは、ORR 20%, PFS 中央値 2.2 カ月と化学療法と比較しても効果が低く、全生存期間も化学療法群と比較して悪い傾向が認められた<sup>219</sup>。

##### 5-2. アファチニブ

第二世代 EGFR-TKI であるアファチニブは *in vitro* において uncommon 変異クローンに広い活性を示し、compound 変異に対しても幅広く活性を有することが示されている<sup>218, 220</sup>。LUX-Lung 2, 3, 6 試験の統合解析においてはエクソン 20 挿入変異, T790M 変異を除く Uncommon 変異症例 38 例において、ORR 71.1%, PFS 中央値 10.7 カ月, DoR 中央値 11.1 カ月と報告されている。さらに、エクソン 20 挿入変異, T790M 変異を除く Uncommon 変異陽性進行再発非扁平上皮非小細胞肺癌 109 例対象として、アファチニブ (40 mg または 30 mg) とプラチナ併用療法を比較する第 III 相試験 (ACHILLES 試験) が本邦で行われた。全体 109 例が登録され、アファチニブ群には 73 例が割り付けられた。登録終了時点の中間解析で有効中止とされ、結果は早期公表された。主要評価項目である PFS は HR 0.421 (95%CI, 0.251-0.706,  $P=0.010$ 。中央値 10.6 カ月 vs. 5.7 カ月) であった。それぞれのサブグループにおけるアファチニブの ORR は uncommon 全体で 61.7%, major uncommon で 55.8%, compound で 72.7%, その他の uncommon で 60.0% であった<sup>221</sup>。

##### 5-3. オシメルチニブ

第 III 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは、uncommon 変異に対して韓国 (KOSG-LU15-09 試験) と本邦 (UNICORN 試験) からそれぞれ前向き第 II 相試験

が報告されている<sup>222,223</sup>。KOSG 試験は 37 例（うち compound 8 例, other 4 例を含む）を対象として, ORR 51%, PFS 中央値 8.2 カ月 (95%CI, 5.2-10.5) と報告されている<sup>222</sup>。UNICORN 試験では 40 例（うち compound 18 例を含む）を対象として ORR 55%, PFS 中央値 8.2 カ月 (95%CI, 5.6-11.0) と報告されている<sup>223</sup>。

#### 5-4. ラゼルチニブ+アミバンタマブ

EGFR/MET 二重特異性抗体アミバンタマブと第三世代 EGFR-TKI ラゼルチニブ併用療法の第 II 相試験 (CHRYSALIS-2) の EGFR uncommon 変異コホートの結果が報告されている<sup>224</sup>。未治療/既治療 104 例を対象としてアミバンタマブ+ラゼルチニブ併用療法が投与され, ORR 52%, PFS 中央値 11.1 カ月と報告された。特に未治療例 49 例においては ORR 57%, PFS 中央値 19.5 カ月と報告されている。

### 6. EGFR 遺伝子野生型における EGFR-TKI

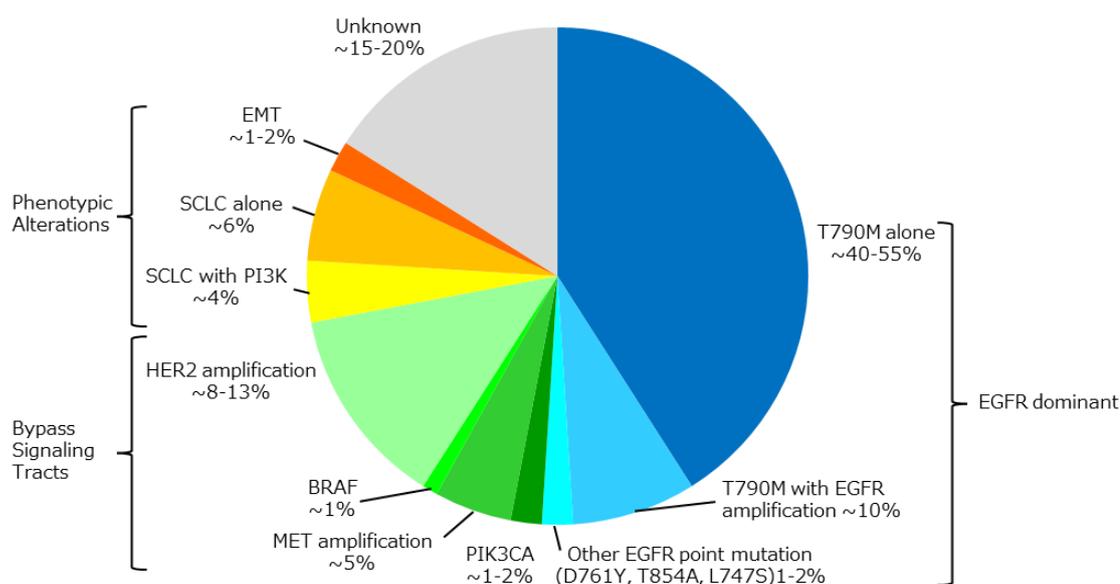
2005 年頃は, BR.21 試験の結果からは EGFR 変異陰性例 (野生型) であっても EGFR-TKI の有用性があると認識され<sup>57</sup>, エルロチニブが EGFR 野生型 NSCLC の二次治療以降の選択肢の 1 つとされていた。しかし 2013 年に EGFR 野生型 NSCLC を対象とした第 III 相試験 (TAILOR

試験) において, エルロチニブがドセタキセルより明らかに劣る結果が示された<sup>94</sup>。また本邦でも, プラチナ製剤治療歴のある進行 NSCLC を対象とした二, 三次治療でのドセタキセルとエルロチニブを比較する第 III 相試験 (DELTA 試験) の結果が 2014 年に報告され, サブセット解析ではあるが EGFR 野生型 NSCLC に対してドセタキセル群で有意に PFS が良好であった<sup>95</sup>。このため, EGFR 変異陰性もしくは不明におけるエルロチニブ単剤は有効性と ILD のリスクなどから推奨されない。

### (3) EGFR-TKI に対する獲得耐性

#### 1. 獲得耐性メカニズム

EGFR 変異陽性進行 NSCLC の一次治療において, EGFR-TKI 投与後約 1 年で多くの患者に耐性獲得が認められる。耐性メカニズムとしては, EGFR 内に耐性機序が存在する On-target 耐性の他に, EGFR 以外に耐性化の原因がある Off-target 耐性が報告されており, それぞれ耐性克服についても検討されてきた。第一および第二世代 EGFR-TKI に対し耐性化した症例の 50-60% で, EGFR 遺伝子エクソン 20 領域の T790M 変異 (コドン 790 におけるスレオニンからメチオニンへの変異) を認める<sup>3,4,96-98</sup>。このような阻害剤の結合部位に生じる変異はゲートキーパー変異と呼ばれ, EGFR の ATP 親和性が高まり相対的に EGFR-TKI 結合性が低下することで下流シグナルが阻



日本肺癌学会バイオマーカー委員会作成

図 3. EGFR-TKIs に対する獲得耐性のメカニズム

害されなくなり、耐性化をきたす。一方で、癌細胞の EGFR 依存性はまだ保たれており、異なる結合プロファイルをもった EGFR-TKI は有効であることが期待される (図 3)。

その他の耐性メカニズムとして、*MET* 増幅<sup>96,98-100</sup>、*HGF* 過剰発現<sup>101</sup>、*HER2* 増幅<sup>102</sup>、*CRKL* 遺伝子増幅<sup>103</sup>、*PIK3CA* 変異<sup>98</sup>、*BRAF* 変異<sup>104</sup>、*MAPK1* 増幅<sup>105</sup>、*PTEN* 発現喪失<sup>106,107</sup> などがある。さらに、5-10%の頻度で小細胞肺癌 (SCLC) 形質転換<sup>96,98</sup> も報告されており、EGFR-TKI 治療前に Rb と p53 の両方に不活化のある *EGFR* 変異陽性 NSCLC の場合、SCLC 形質転換リスクが 43 倍高いとされる<sup>108</sup>。また上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition; EMT)<sup>98,109-112</sup> の関与も示され、そのメカニズムとしては、*AXL* 活性化<sup>113</sup>、*MED12* 発現低下<sup>114</sup>、*TGFβ-IL6*<sup>115</sup> などが報告されている (図 3)。

## 2. 獲得耐性への治療戦略

2-1. 第三世代 EGFR-TKI 登場以前および T790M 変異陰性あるいは不明症例に対して

1-2 レジメンの化学療法歴があり、第一世代 EGFR-TKI を 12 週以上投与されて PD となった患者を対象として、第二世代 EGFR-TKI のアファチニブとプラセボを比較した第 II b/III 相試験 (LUX-Lung 1) では、主要評価項目の OS はプラセボ群と比較して有意な延長は認められなかった<sup>116</sup>。

増悪後も EGFR-TKI を継続しながら化学療法を併用する治療戦略 (Beyond PD) が理論上は有効とされており<sup>117</sup>、ゲフィチニブ治療中の増悪時にシスプラチン+ペメトレキセドを追加することの意義を検証する第 III 相試験 (IMPRESS 試験) が実施された。結果は両群とも PFS は変わらず、OS はゲフィチニブの Beyond PD を行わないほうがよいというものであった<sup>118</sup>。また IMPRESS 試験の血漿バイオマーカー解析で、血漿 T790M 陽性の患者に対しては、二次治療でプラチナ併用療法を行う際に、ゲフィチニブは併用すべきではないことが示された<sup>119</sup>。一方で、PD 時点で血漿 T790M 変異陰性の患者に対しては、化学療法にゲフィチニブを併用することでベネフィットが得られる可能性も示唆されている<sup>119</sup>。一次治療としてエルロチニブを投与中に RECIST PD と判定された後にも

エルロチニブを継続投与することの臨床的意義を検討する目的で実施された第 II 相試験 (ASPIRATION 試験) では、PFS の差は 3.1 カ月であった<sup>120</sup>。Beyond PD 継続により次治療に移行できない可能性を回避するためにも、RECIST PD より 3 カ月以内での次治療への切り替えを検討する必要があるかもしれない。

日本の多施設共同前向きコホート試験である CSPOR LC-02 試験において、EGFR-TKI の一次治療を受けた *EGFR* 変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者での RECIST PD 後の治療の実態と、EGFR-TKI 治療中止後の臨床経過が調査された。進行によって何らかの臨床症状を有する場合や複数個所での増大、主要臓器を脅かすものを臨床的悪化 (clinical PD) と定義して、それに至るまでの期間を評価した。RECIST PD から clinical PD まで継続した患者と RECIST PD の時点で中止した患者では RECIST PD 後の OS に大きな差はみられなかった。ただし多変量解析にて、RECIST PD 後も臨床症状が安定している患者の中で女性、PS 良好、そして Del 19 の患者などは beyond PD でも EGFR-TKI を継続することで良好な OS を認めた<sup>121</sup>。

現時点では、一次治療で EGFR-TKI を投与されて耐性または増悪後、T790M 変異陰性の症例には、二次治療として「ドライバー遺伝子変異/転座陰性」に準じた細胞傷害性抗癌薬を用いた治療が勧められる<sup>76</sup>。

### 2-2. 第三世代 EGFR-TKI

T790M 変異を標的とした第三世代 EGFR-TKI が開発され、EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異陽性例に対する有用性が報告されてきた。なかでも、オシメルチニブが *EGFR* 変異陽性の EGFR-TKI 耐性後の T790M 変異陽性 NSCLC に対し、2015 年 11 月に FDA (米国食品医薬品局) で、2016 年 2 月に EMA (欧州医薬品庁) で承認された。本邦においても、2016 年 3 月に「EGFR-TKI に抵抗性の *EGFR* T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対し、オシメルチニブが承認されている。

その他の第三世代 EGFR-TKI として、Rociletinib は効果と毒性の問題で Clovis Oncology 社が欧米での承認申請を撤回し、開発を中止した。Olmotinib は EGFR-TKI 耐性後 T790M 変異陽性 *EGFR* 変異陽性 NSCLC に対する第

I - II 相試験で ORR 56%, PFS 中央値 8.3 カ月と良好な結果であった<sup>122</sup>。Osimertinib は 2016 年に韓国でいったん承認されたが、開発段階での 2 例の中毒性表皮壊死症 (TEN) と 1 例のステイブンス・ジョンソン症候群の重症皮疹の有害事象について報告が適切にされず、すでに開発は中止され、保険償還リストからも除外された。Naquotinib (ASP8273) も毒性のために開発が中止された。その他の第三世代 EGFR-TKI として、Avitinib, Nazartinib, Mavelertinib などが開発されている。

### 2-3. オシメルチニブ

オシメルチニブは、EGFR キナーゼドメインの ATP 結合部位の C797 に共有結合によって不可逆的に結合する<sup>17</sup>。オシメルチニブは特徴的な分子構造を有することで従来の EGFR-TKI とは異なる EGFR への阻害プロファイルを発揮するようデザインされており、EGFR 活性型変異および T790M 変異の両方を有する EGFR に選択的に作用するが、野生型 EGFR への作用は限定的である<sup>123</sup>。このため、T790M 変異を有する EGFR 変異陽性 NSCLC に対する高い効果と毒性の軽減が証明された。オシメルチニブの半減期は 48.3 時間で、食事や人種 (アジアと非アジア)、性別、体重や年齢の影響は受けにくく安定しており、1 日 1 回 80mg の固定用量が推奨された<sup>124</sup>。

2015 年に、EGFR-TKI 耐性となった EGFR 変異陽性 NSCLC に対するオシメルチニブの第 I - II 相臨床試験 (AURA1/AURA2 試験) にあたる dose escalation 試験と dose expansion 試験の結果が報告された。T790M 変異陽性症例の ORR は 61%, PFS 中央値は 9.6 カ月に対し、陰性症例の ORR は 21%, PFS 中央値は 2.8 カ月であった<sup>19</sup>。AURA 試験の extension コホートにおいても、PFS および ORR とともに良好であり、サブグループ解析で CNS 転移症例に対するオシメルチニブの高い効果が示唆された<sup>125</sup>。第 II 相試験 (AURA2 試験) でも同様の結果であった<sup>126</sup>。AURA extension 試験と AURA2 試験の併合解析の結果、ORR は 66%, PFS 中央値は 9.9 カ月で OS 中央値は 26.8 カ月であった<sup>127</sup>。

EGFR-TKI に抵抗性の T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象としてオシメルチニブとプラチナ併用化学療法を比較する第 III 相 AURA3 試験では、オシメルチニブで有意に

PFS の延長を認め (HR=0.30, PFS 中央値; 10.1 カ月 vs. 4.4 カ月), ORR もオシメルチニブが有意に良好 (71% vs. 31%) であった。オシメルチニブ群で 4% に ILD を認めた<sup>128</sup>。その他、下痢、皮疹、皮膚乾燥や爪囲炎などの有害事象を認めたが、いずれも軽微であった。

EGFR-TKI 未治療の EGFR 変異陽性 NSCLC の中で、治療前より T790M 変異を認める *de novo* T790M は 22-80% にみられ、EGFR-TKI の初期耐性に関与している<sup>129-136</sup>。オシメルチニブを EGFR 変異陽性 NSCLC の一次治療に使用することで、この *de novo* T790M 耐性を克服できると考えられた。第 I 相の AURA 試験では、未治療の EGFR 変異陽性 NSCLC に対するオシメルチニブ一次治療において、ORR が 77%, OS は 20.5 カ月と良好な結果であった<sup>137</sup>。この結果は、一次治療での第一世代 EGFR-TKI の有効性と比較しても有益であり、*de novo* T790M の発現に関係ないことから、オシメルチニブの一次治療としての第 III 相試験 (FLAURA 試験) が行われた。局所進行あるいは転移性 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とし、オシメルチニブと標準治療であるゲフィチニブまたはエルロチニブとを比較した第 III 相試験で、オシメルチニブにおいて PFS と OS が有意に延長し (表 2)、脳転移症例にも有効で<sup>75</sup>、Grade3 以上の毒性も有意に少なかった<sup>20,77,138</sup>。この試験結果から、治療効果と毒性のバランスを考慮し、EGFR 変異 (Del 19 または L858R 変異) 陽性 NSCLC の一次治療としては、オシメルチニブ単剤療法が推奨されている<sup>76</sup>。また、先述の通り一次治療としてオシメルチニブ単剤療法とオシメルチニブ+化学療法の併用療法を比較した第 III 相 FLAURA2 試験では、併用療法が有意に PFS を延長し<sup>90</sup>、本邦でもオシメルチニブと化学療法の併用療法が使用可能となっている。

### 2-4. オシメルチニブの CNS 転移に対する効果

EGFR 変異陽性 NSCLC 患者での CNS 転移の頻度は 31% と多い<sup>139</sup>。ゲフィチニブ<sup>71</sup> やエルロチニブ<sup>140</sup>、アファチニブ<sup>141</sup> の CNS 内での活性は極めて低いが、プレクリニカルなデータでは、オシメルチニブはゲフィチニブやアファチニブよりも高い CNS 移行率が示された<sup>142</sup>。AURA3 試験での CNS 転移症例に対するオシメルチニブの効果は、CNS ORR が 70% で CNS PFS 中央値は 11.7 カ月であった<sup>143</sup>。FLAURA 試験においても、オシメルチ

## Mechanisms of resistance to first-line osimertinib      Mechanisms of resistance to second-line osimertinib

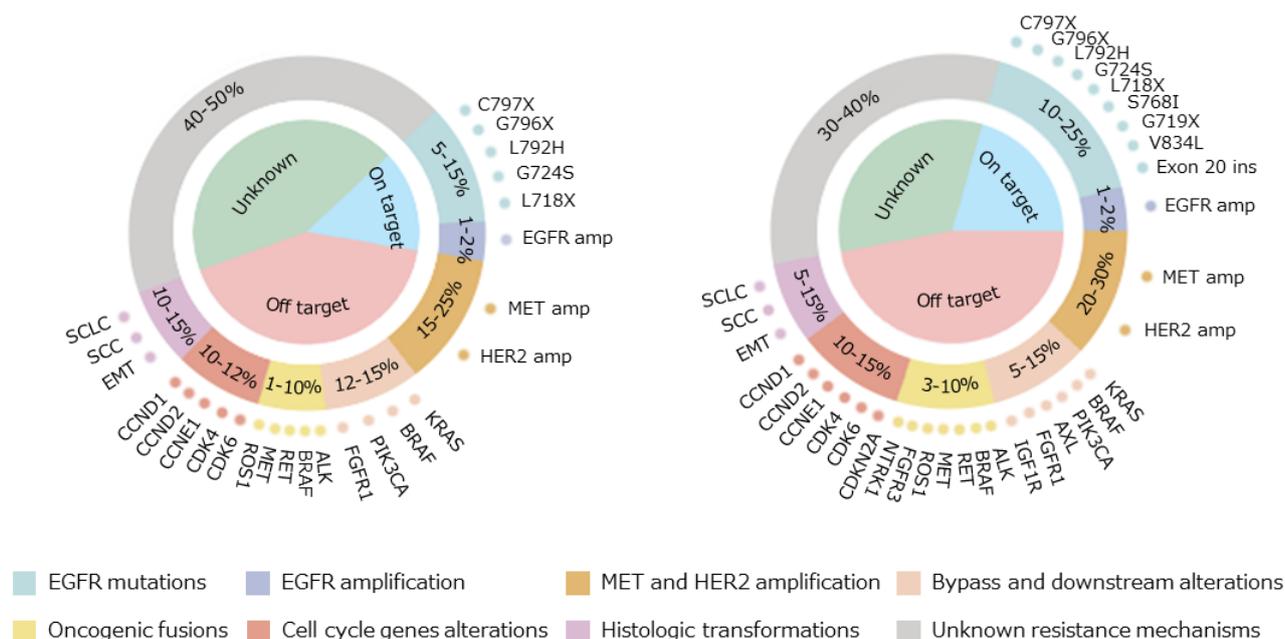


図4. 初回および二次治療オシメルチニブ投与に対する耐性機序<sup>153</sup>

ニブの CNS ORR は 91%， CNS PFS 中央値は未到達であるのに対し， ゲフィチニブまたはエルロチニブでは 13.9 カ月 (HR=0.48) であった<sup>75</sup>。 がん性髄膜炎に対する高い効果も報告されている<sup>144,145</sup>。

### 2-5. オシメルチニブに対する耐性機序

T790M 耐性変異を有する NSCLC に対するオシメルチニブ投与例においても， 約 10 カ月程度で耐性変異が発現することが報告されている<sup>128</sup>。 耐性獲得メカニズムの 1 つに， オシメルチニブの共有結合部位である C797 がセリンにかわる変異 (C797S) が報告されている<sup>146,147</sup>。 それ以外にも MET 増幅<sup>148</sup> や ERBB2 (HER2) 増幅<sup>149</sup>， BRAF V600E 変異<sup>150,151</sup>， SCLC 形質転換<sup>152</sup> などが報告されている (図 4)<sup>153</sup>。 T790M 耐性変異患者のオシメルチニブ耐性後の腫瘍組織を用いた検討では， T790M/C797S 変異が 22% に， T790M 変異消失 (T790M loss) が 68% にみられた<sup>154</sup>。 T790M loss の耐性機序には SCLC 形質転換， MET 増幅， BRAF V600E 変異などがみられ， T790M loss のほうがオシメルチニブの治療期間が短いことより， もともとヘテロな耐性クローンが存在している可能性が示唆される<sup>154</sup>。

初回オシメルチニブの耐性機序に関して， 少数の血漿検体での解析では MEK1， KRAS， PIK3CA 変異など様々な

変異を認めているが， T790M 変異は認められなかった<sup>137</sup>。 FLAURA 試験での血漿検体による初回オシメルチニブ耐性機序の検討においても， T790M 変異はなく， 最も多い耐性機序は MET 増幅の 16% で， EGFR 内の変異は 10% (C797S 変異は 6%) であった<sup>155</sup>。 血漿検体では MET 増幅が過少評価されることや， SCLC 形質転換などは検出できないことなどから， 結果の解釈には注意が必要である。 初回オシメルチニブの耐性機序に関しては， 積極的に再生検を行って詳細を明らかにしていくことが望まれる。

### 2-6. ラゼルチニブ

ラゼルチニブ (Lazertinib) は第三世代 EGFR-TKI に位置づけられる， EGFR 活性型変異および T790M 変異を主たる標的とした不可逆的阻害剤である。 特に中枢神経系 (CNS) への浸透性が高く， 脳転移症例においても有効性が期待されている<sup>213</sup>。

初期の臨床試験では， EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に対する有望な治療成績が示された。 推奨投与量である 240mg/日において EGFR-TKI 既治療 T790M 陽性 NSCLC を対象とした第 I - II 相試験 (LAZER201 試験) では， ラゼルチニブ単剤療法の ORR は 55.3%， PFS 中央値は 11.1 カ月であった<sup>213</sup>。 また， EGFR 遺伝子変異陽

性 NSCLC を対象としてラゼルチニブとゲフィチニブを比較した無作為化比較試験 (LAZER301 試験) の結果も報告されている。主要評価項目である PFS において、ラゼルチニブ群の中央値は 20.6 カ月、ゲフィチニブ群の中央値は 9.7 カ月とラゼルチニブ群において統計学的有意な延長を認めた (HR 0.45; 95%CI, 0.34-0.58,  $p < 0.001$ )<sup>214</sup>。ラゼルチニブ群の ORR は 76% であった。副作用としては、発疹、下痢、肝機能異常などが報告されているが、比較的忍容性が高いとされる。この試験の結果に基づき、韓国においてラゼルチニブ単剤治療が承認されているが、本邦では単剤での承認は得られてない。本邦ではアミノタマブとの併用 (MARIPOSA 試験) において保険適用を 2025 年 3 月に取得した。

#### 2-7. 免疫チェックポイント阻害剤およびその他の新規治療薬

EGFR 変異陽性 NSCLC に対する一次治療での免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI) 単独療法については、明確な有効性が示されていない<sup>76</sup>。PD-L1 発現陽性の EGFR 変異陽性 NSCLC に対する一次治療としてのペムプロリズマブの第 II 相試験では、奏効例がなかったことより試験は無効中止となっている<sup>156</sup>。

EGFR 変異陽性肺癌に対し、二次治療での ICI (ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ) とドセタキセルを比較した第 III 相試験の統合解析では、ICI はドセタキセルに対して OS を改善しなかった<sup>157</sup>。また、ICI と EGFR-TKI の併用療法では、有効性よりも重篤な肝機能障害、ILD や皮疹などの有害事象が報告され<sup>158</sup>、EGFR 変異陽性例への ICI と EGFR-TKI の併用療法は推奨されない。

一次治療における非扁平上皮 NSCLC に対する、アテゾリズマブ+ベバシズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルの併用療法 (ABCP) とベバシズマブ+カルボプラチン+パクリタキセルの併用療法 (BCP) を比較した第 III 相試験 (IMpower150 試験) のサブグループ解析において、EGFR 変異陽性患者の OS の HR=0.61 (95%CI: 0.29-1.28, 中央値: 未到達 vs. 18.7 カ月)、PFS の HR=0.61 (95%CI: 0.36-1.03, 中央値: 10.2 カ月 vs. 6.9 カ月)

と ABCP 群が良好な傾向を示した<sup>159</sup>。さらに活性型 EGFR 変異 (Del 19 および L858R 変異) のみを対象とした EGFR-TKI 治療後の患者における OS の更新された解析では、OS の HR=0.74 (95%CI: 0.38-1.46, 中央値: 29.4 カ月 vs. 18.1 カ月) と ABCP 群で良好な傾向を示した<sup>160</sup>。韓国においても、IV 期非扁平上皮 NSCLC で EGFR 変異または ALK 転座陽性かつ TKI 治療歴を有する患者を対象として、ABCP とペメトレキセド+カルボプラチンあるいはシスプラチン (CP) 併用療法を比較した第 III 相試験 (ATLAS, KCSG-LU19-04) が行われ、ORR および PFS は ABCP 群で有意に良好であった (OS は両群で同等)<sup>161</sup>。以上より「一次治療 EGFR-TKI 耐性または増悪後の症例に二次治療でカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブ療法を行うよう弱く推奨する」となっている<sup>76</sup>。

#### (4) EGFR-TKI 治療とその他の効果予測因子

EGFR 変異以外にも EGFR-TKI の感受性に関わる因子がいくつか報告されている。その中には間接的に EGFR 変異の存在と関連を示すものもある。

##### 1. リガンドレベルの変化

ゲフィチニブの奏効例と非奏効例で発現が異なる遺伝子を発現プロファイリングで検討したところ、非奏効例でリガンドである Amphiregulin と TGF $\alpha$  の発現が高いことが示された<sup>163</sup>。また、血中のこれらのリガンド濃度の上昇はゲフィチニブの感受性と逆相関していた。

HER ファミリーのリガンドは細胞表面に結合した形で合成され、shedase といわれる蛋白分解酵素で切り出される。ErbB リガンドの shedase は ADAM (a disintegrin and metalloprotease) ファミリーに属し、特に ADAM10 と 17 の関与が強い。多くの肺癌細胞株が ADAM17 を発現しており、このような細胞では ERBB3 のリガンドである heregulin が増加している<sup>164</sup>。ADAM の阻害薬である INCB4298 はこの autocrine ループを切ることでゲフィチニブの感受性を高くすることから、ADAM17 は EGFR-TKI の効果を抑制していると考えられる<sup>164</sup>。

## 2. EGFR 遺伝子増幅

Cappuzzo らは *EGFR* 変異よりも *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) によって検索された *EGFR* のコピー数の増加のほうがゲフィチニブの有効性の予測に有効であると報告した (全生存期間に対する *p* 値は *EGFR* 変異で 0.09 に対して *EGFR* 増幅は 0.03)<sup>165</sup>。ここで注意すべきは、遺伝子増幅の他に 40%以上の腫瘍細胞がテトラソミー (4 染色体性) 以上となっている場合 (high polysomy) を含めて FISH 陽性としている点である。8 研究の 663 例の結果をまとめてみると、コピー数増加症例の奏効率は 35%、増加のない症例では 9%であった<sup>12</sup>。BR.21 試験においてはコピー数のみが効果予測因子であり、遺伝子変異は無関係であったと報告されている<sup>166</sup>。また ISEL 試験においてもコピー数が生存の予測因子であったと報告されている<sup>167</sup>。一般に、*EGFR* 変異が起こった後、腫瘍の進展により遺伝子増幅が起こると考えられるため<sup>168</sup>、増幅 (high polysomy ではない) がある場合は変異も同時にあることが多く、このことも種々の結果をもたらす原因と考えられる。2010 年に前述の IPASS 試験のバイオマーカー解析において、*EGFR* 遺伝子コピー数が増幅した群においても *EGFR* 変異の有無によって明らかに *EGFR*-TKI の効果が異なることが示され、*EGFR* 変異のほうが FISH よりも優れたバイオマーカーであるとの結論に至り、FISH の意義は否定された<sup>169</sup>。

## 3. 他の HER ファミリー

*EGFR* 変異がある症例において、*HER2* の FISH が陽性の場合では陰性の場合とくらべて有意にゲフィチニブ投与後の生存期間が長いと報告されているが<sup>170</sup>、前述のように *HER2* 増幅は *EGFR*-TKI 獲得耐性のメカニズムでありこの両知見は矛盾する。また、*EGFR* 変異の有無にかかわらずゲフィチニブの感受性の細胞では *ERBB3* の発現が増加しており、*ERBB3* を介して *PI3K*-*AKT* 経路が活性化されているが、耐性細胞では *ERBB3* を介していないことが示されている<sup>171</sup>。

## 4. その他の遺伝子変化と TKI 感受性

*KRAS*, *EGFR*, *ERBB2* 変異, *ALK* 転座, *ROS1* 転座は相互排他的関係があるため、これらの遺伝子異常の存在は

*EGFR* 変異の存在を否定することになる。したがって、これらの症例における *EGFR*-TKI の奏効は期待できない。

*EGFR* 以外の遺伝子に生じた変異が *EGFR* 変異と同時に存在する (共変異, co-mutation) ことで、*EGFR*-TKI 感受性に影響を与えることも知られている。*PTEN* 変異<sup>172</sup> の他に *TP53* 変異<sup>172,173</sup>, *HER2* 増幅<sup>173</sup>, *MET* 増幅<sup>173,174</sup>, *MDM2* 増幅<sup>172</sup>, *RB1* 変異<sup>172</sup>, *CDK4/6* 変異<sup>174</sup>, *WNT/β*カテニン異常<sup>174</sup> などが報告されており、通常はこれら共変異の存在によって *EGFR*-TKI 感受性が低下する。

*PI3K* (ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ) の触媒サブユニット p110a をコードする遺伝子が *PIK3CA* であり、この遺伝子の変異は肺癌では 1-4%に認められる。*PIK3CA* 変異は *EGFR* 変異との排他的な関係はなく、ゲフィチニブ奏効ともあまり関連しないようであった。一方、*PI3K* の逆的作用をもつのが *PTEN* 腫瘍抑制遺伝子であり、*PTEN* 発現低下があると相対的に *AKT* が活性化され *EGFR*-TKI 感受性が低くなるとされている。リン酸化 *AKT* の陽性率が高いとゲフィチニブの感受性が高いとの報告もあるが<sup>175</sup>、一定の結論は得られていない。間接的に変異を含む *EGFR* の活性化をみている場合と、一次的な異常が *PTEN* にあって *AKT* が活性化している場合とで結果が異なると解釈できる。

その他に、接着分子である E-カドヘリンは *EGFR* と相互作用があることが知られているが、この蛋白発現と *EGFR*-TKI の感受性に相関があることが報告されている<sup>176</sup>。また、*BIM* (*BCL2*-like 11, *BCL2* interacting modulator of cell death) はアポトーシスを促進する分子で、*EGFR*-TKI で起こる細胞死に必要とされている。アジア人の 10-20%は *BIM* のイントロンの欠失多型をもっており、これらの症例では *EGFR*-TKI の奏効が悪いことが報告されている<sup>177</sup>。

### (5) *EGFR* 変異の診断

#### 1. *EGFR* 遺伝子変異検査の対象患者

*EGFR* 変異は肺腺癌特異的に認められる *EGFR*-TKI の効果予測因子であるので、基本的には *EGFR* 変異検査は

薬物治療を考慮している腺癌患者が対象となる。非喫煙者、女性などの臨床背景をもつ患者に相対的に高頻度であるが絶対的なものではなく、男性や喫煙者という理由で検査を施行しないことは適切でない。組織型については、腺扁平上皮癌や大細胞癌と診断される可能性がある低分化な腺癌、小細胞肺癌においても報告例があるが、標本の一部に腺癌成分がある場合がほとんどであるため、腺癌成分のある肺癌は検査の対象となる。したがって、外科切除標本でどこにも腺癌成分のない扁平上皮癌などについてはEGFR変異がある可能性は極めて低く、適応から外すことは妥当である。一方で、小さな生検や細胞検体では腫瘍全体の評価はできておらず、これらが扁平上皮癌や小細胞肺癌であってもEGFR変異検査を施行することは妥当である。

また、1つの検体中の不均一性の有無については様々な報告があるが、Yatabeらの詳細な解析により基本的にはないと考えてよいであろう<sup>178</sup>。すなわち、EGFR変異は発がん過程の極めて早期に獲得されると考えられており、EGFR-TKIによる治療前であれば、一般に腫瘍細胞に均一に分布している。原発巣と転移巣、原発巣と再発病巣におけるEGFR変異状態が異なることも稀であることが示されている<sup>178,179</sup>。原発巣/再発巣のいずれもEGFR変異検査が可能であれば、腫瘍細胞量、DNAの保持状態でどちらを用いるか判断すべきである。ただし、多発性で明らかに別々の肺腺癌については多発癌の可能性を考慮し、それぞれの腫瘍について検討を行うことは意味がある。

EGFR-TKI治療後に出現した腫瘍に対しては、オシメルチニブを用いた治療対象選択のため、特定のCDxを用いたT790M耐性変異の有無の確認が必要となる。なお、初回のEGFR変異検査については、2013年にCollege of American Pathologists (CAP)、International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)およびAssociation for Molecular Pathology (AMP)の三学会からEGFRおよびALK遺伝子検査ガイドライン<sup>180</sup>が発出されている。また、2016年7月にEGFR-TKI耐性患者およびそのT790M変異検査を含めたEGFR変異陽性NSCLCの診療に関するIASLCの合意声明<sup>181</sup>が公表さ

れ、2017年にはThe IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer<sup>182</sup>が発出されているので、参照されたい。

## 2. EGFR 遺伝子変異検査に用いる検査法

2004年のEGFR変異の発見以降、その検出法が相次いで報告され、本手引ではそれらの解説を行ってきた。当初は、質保証体制が整備された主要検査センターによって、薬事承認検査法〔米国CLIA認証ラボで実施されているlaboratory developed test (LDT)法に相当する位置付けの検査法(LDT相当法)〕を用いて、その運用が進められていた。その後、2012年には体外診断用医薬品(*in vitro* diagnostics; IVD)として承認された検査法が上市された。さらに2016年には、EGFR変異検査としては国内初となるCDxとしてIVD承認された検査法が登場した。一般に、実臨床での腫瘍組織を用いたEGFR変異検査の検出感度は1-5%ほどである。2018年に発出された2013年のCAP/IASLC/AMPのEGFRおよびALK遺伝子検査ガイドライン<sup>180</sup>のアップデートガイドラインでは、20%程度の腫瘍細胞を含む検体で検出可能な検査法(すなわち検出感度が10%以上の検査法)を用いるべきとしている<sup>183</sup>。

EGFR変異検査は、特許/ライセンス取得の対応や検査の質保証体制への整備状況に鑑みて、これらをクリアできる特定の実施機関でのLDT相当法を除き、IVD法の利用が推奨される。また、近年は次世代シーケンス(next-generation sequencing; NGS)法などを用いたマルチプレックス検査が登場し、米国ではCLIA/CAP認証を受けた医療機関や検査センターで、LDT法として利用が進んできた(表4)<sup>133,134,182,184-193</sup>。2017年6月にはThermo Fisher Scientific社のOncoPrint™ Dx Target TestがCDxとしてFDA承認され、さらに2018年5月にはMedicareによる保険償還がされたことをきっかけに、薬事承認薬の運用も徐々に広まった。同システム(オンコマイン™ Dx Target Test CDxシステム)は、本邦では2018年4月にBRAF V600E変異のみを対象としたCDxとして承認された。その後2019年2月に、「オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム」がEGFR変異(Del 19およびL858R変異)を含む4遺伝子に対す

表 4. EGFR 遺伝子変異の検出法とその特性

	Technique	Sensitivity (%Mutant DNA)	Mutations Identified	Detection of co-mutations	Potential Applications
CDx	Cobas	3%-5%	known only	No	Tissue, Plasma
	therascreen	1%-10%	known only	No	Tissue, Plasma
	AmoyDx® Pan Lung Cancer Panel	1%-5%	known only	Yes	Tissue
	Oncomine™ Dx Target Test	6%-8%*	known & new	Yes	Tissue
	FoundationOne CDx®	2%-5%**	known & new	Yes	Tissue
	FoundationOne® Liquid CDx	0.27%-0.34%***	known & new	Yes	Plasma
	Lung Cancer Compact Panel	0.10%-0.54%****	known & new	Yes	Tissue
RUO	Direct sequencing	10%-25%	known & new	No	Tissue
	Pyrosequencing	5%-10%	known only	No	Tissue
	Multiplex PCR (Snapshot)	5%	known only	Yes (hotspots)	Tissue
	WAVE-surveyor	2%	known only	No	Tissue, Plasma
	High-depth NGS (at least 1000x depth)	1%-10%	known & new	Yes	Tissue, Plasma
	MassARRAY Dx Lung Panel	1%-10%	known only	Yes (hotspots)	Tissue
	Scorpion ARMS	1%	known only	No	Tissue, Plasma
	Locked nucleic acid clamp	1%	known only	No	Tissue, Plasma
	TAm-Seq	2%	known & new	Yes	Tissue, Plasma
	BEAMing	<0.1%	known only	No	Tissue, Plasma
	Digital droplet PCR	<0.1%	known only	No	Tissue, Plasma
	CAPP-Seq	~0.02%	known & new	Yes	Plasma

EGFR; epidermal growth factor receptor gene, PCR; polymerase Chain reaction, NGS; next-generation sequencing, ARMS; amplification refractory mutation system, CAPP; cancer personalized profiling by deep sequencing, RUO; research use only

\*, \*\*, \*\*\*; Data from FDA SSED document

(\*; [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160045B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160045B.pdf),

\*\*; [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170019B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019B.pdf),

\*\*\*; [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/P190032B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190032B.pdf)),

\*\*\*\*; <https://www.dna-chip.co.jp/gene/compactpanel/background.php#pl1>

るマルチプレックス CDx として承認された。また、2019 年 10 月には EGFR uncommon mutation ならびに T790M 変異に対して追加承認された。一方で、2018 年 12 月に「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」が、EGFR 変異 (Del 19, L858R 変異, T790M 変異) と ALK 融合遺伝子の 2 遺伝子について承認された。2020 年 9 月には EGFR 変異の CDx 対象となる変異が拡大さ

れ、EGFR uncommon mutation を含む活性型 EGFR 変異に対して適応となった。2021 年 3 月には、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルと同様に複数の CDx 機能をもつ血漿検査 (リキッドバイオプシー検査) として、「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が承認された。また、2022 年 11 月には NGS 法を用いた「肺がんコンパクトパネル® Dx マル

チコンパニオン診断システム」が、NSCLC に対する EGFR 変異を含むマルチプレックス CDx として承認された。

上記のような NGS 法に加えて、リアルタイム PCR 法を原理としたマルチプレックス CDx として、「AmoyDx<sup>®</sup> 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」が 2021 年 6 月に承認されている。これらの CDx では、いずれも最も重要なバリエーション (Del 19, L858R 変異) の検出は可能となっているが、その他重要度の高いとされるバリエーション [病的変異 (pathogenic) もしくは病的である可能性の高い変異 (likely pathogenic) ] では、検査法間でレポートされる内容に差があるため、検査法の選択にあたっては注意が必要である。「オンコマイン<sup>™</sup> Dx Target Test マルチ CDx システム」では、エクソン 20 挿入変異は当初は報告されなかったが、2020 年 5 月より解析対象に追加され、シーケンスレポート (薬事非対象報告書) には記載されるようになった (詳細は「(付表) 各コンパニオン診断法における報告対象バリエーション」の項を参照)。

NGS を用いたマルチプレックス CDx の保険償還について、「オンコマイン<sup>™</sup> Dx Target Test マルチ CDx システム」では、患者 1 人につき 1 回に限り算定できるが、本検査とは別に実施された肺癌における EGFR 変異検査、ROS1 融合遺伝子検査、BRAF 変異検査、ALK 融合タンパク検査および ALK 融合遺伝子検査に係る費用は別に算定できない。ただし、EGFR 変異検査については、再発や増悪により、二次的遺伝子変異が疑われ、再度治療法を選択する必要がある場合には 2 回に限り算定できる (2020 年 4 月の診療報酬改定においても変更なし)。一方で、「FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル」および「FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイル」を CDx に用いる場合は、算定可能な保険点数と検査センターに支払う検査費用の間の乖離が大きいため、利用困難な状況となっている。

なお現在、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) では、同一の効能・効果を有する医薬品 (EGFR-TKI) の適応判定に用いる CDx 間の互換使用に関する検討が進んでおり、すでに複数の CDx が存在する EGFR 変異検査については、その対象となっている。今後、同一の効能・効果を有する

EGFR-TKI のいずれかに対応した CDx であれば、これら薬剤の CDx に互換使用が可能となる見込みである<sup>194</sup>。

## 2-1. 組織検査

2007 年に EGFR 変異検査が保険適用対象となって以降は、主要検査センターで採用された 3 つの LDT 相当法 (PNA LNA PCR-Clamp 法, PCR-Invader 法, Cycleave 法) が、検査法として国内では主流となった。その後、Scorpion-ARMS 法を用いたリアルタイム PCR 法 (therascreen<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット) が 2012 年 2 月に、また TaqMan-probe 法を用いたリアルタイム PCR 法 (コバス<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット) が 2014 年 1 月にそれぞれ IVD 承認された。その後 LDT については、2022 年度 (令和 4 年度) 診療報酬改定において削除となっている。

### 2-1-1. EGFR-TKI 投与前の初回組織検査

EGFR 変異は約 90% が Del 19 か L858R 変異であり、特定の変異に的を絞った検索が行われてきた。EGFR-TKI 投与前の初回検査において検索対象となる変異は、IVD 法を用いる場合、主要な Del 19, L858R 変異, T790M 変異の他、稀な G719X 変異, L861Q 変異, エクソン 20 挿入変異, S768I 変異が対象となる。IVD 法によって検索可能な稀な変異のうち、G719X 変異, L861Q 変異, S768I 変異はアファチニブに対し感受性を示すことが、LUX-Lung 2, Lung 3, Lung 6 の統合解析で示された<sup>44</sup>。またエクソン 20 挿入変異は、第一および第二世代の EGFR-TKI に対し効果が乏しいことが報告されている<sup>37,38,40-44</sup>。

### 2-1-2. EGFR-TKI 治療耐性後の T790M 変異検査

第一および第二世代の EGFR-TKI が初回の EGFR-TKI として投与され、その後増悪した場合でオシメルチニブの投与を考慮する際には、増悪後の検体を用いて、T790M 変異陽性であることを確認する必要がある。EGFR-TKI 耐性になった NSCLC に対するオシメルチニブの第 II 相国際共同試験 (AURA2 試験) で実施された患者データに基づき、米国では 2015 年 11 月に、本邦では 2016 年 3 月に「コバス<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット v2.0」がホルマリン固定

パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin embedded ; FFPE) 組織検体から抽出したゲノム DNA を検査対象にオシメルチニブの CDx として承認された。FFPE 組織検体を用いた本法の承認申請データにおける他の IVD 法との検査結果の一致率は 95.6%、NGS 法との一致率は 91.0% となっている。その後 2018 年 12 月に、「FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル」が、また 2019 年 10 月に「オンコマイン<sup>™</sup> Dx Target Test マルチ CDx システム」が、さらに 2021 年 3 月に「FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が、オシメルチニブの CDx として承認された。

なお、日本国内 30 施設における EGFR-TKI 耐性進行 NSCLC の再生検の実態を調査した多施設共同後ろ向き観察研究によると、再生検成功率（癌細胞が採取できた症例数/再生検症例数）は 79.5%（314 症例/395 症例）であった<sup>195</sup>。再生検時の検体採取部位は原発巣 55.7%、転移巣 30.6%で、転移巣を採取部位とする割合は初回診断時の 9.1%と比べ大きく増加していた。再生検の採取方法は、経気管支アプローチが 62.0%、経皮的アプローチが 29.1%で、経皮的アプローチは診断時の 7.6%から大幅に増加していた。採取部位と採取方法による成功率の差はみられず、再生検時の合併症は 5.8%で多くは気胸であった。一方で、国内 49 施設において 2017 年に EGFR-TKI 投与中に病勢増悪を認めた 236 例を対象に行われた前向き観察研究 (REMEDY 試験) の結果、T790M 変異検査のための検体採取率は 87%、T790M 検査実施率は 84%、T790M 変異陽性率は 26%、T790M 変異陽性でオシメルチニブが使用された割合は 24%であった<sup>196</sup>。しかしながら、血漿検体が全体の 58%を占めていたために T790M 変異陽性率が低かった可能性も考えられる。

再生検の問題として、確定診断時の原発巣に比べ奏効後の原発巣は腫瘍が小さく、周囲が線維化しており、鉗子での組織採取が困難になることである。また CT 上は腫瘤陰影であっても活動性病変でないこともあり、可能であれば生検前に PET/CT を行い FDG 集積の強い部分を生検するなどの工夫が必要である。再発部位（新規病変）が末梢肺に生じた場合には、気管支鏡でのアプローチが困難になる。また、肺以外の臓器に再発した際には、消化器内科、整形外科や脳神経外科など他科との連携が必要になる。特に再

増悪部位が脳である場合は再生検が困難で、骨に関しては脱灰処理により遺伝子検査が困難になることもあるため、採取部位や脱灰方法にも工夫が必要である。脱灰方法については、EDTA 溶液を用いた処理が推奨され、強酸溶液などによる処理は避けるべきである<sup>180</sup>。

再生検からの組織検体に加えて、血中遊離 DNA (cell-free DNA; cfDNA) を対象とした検査 (リキッドバイオプシー検査) では、主として血漿検体が用いられる (後述)。

## 2-2. 血漿検査 (リキッドバイオプシー検査)

リキッドバイオプシー検査は、患者の負担も少なく、組織検体採取困難な患者対しても比較的容易に検査できるため、様々ながん種の変異検査での利用に期待が高まっている。NSCLC 患者における血中 cfDNA を用いた EGFR 変異検査のメタアナリシスでは、組織検体の結果を参考基準とした場合、cfDNA 検体の特異性は 0.96、感度は 0.62 と報告されている<sup>197</sup>。本メタアナリシスの解析対象となった 27 研究では、cfDNA の抽出に血漿と血清の両方が用いられているが、現在では血漿が推奨されている。血中 cfDNA 検体を用いる検査法は、高感度の BEAMing 法や droplet digital PCR 法を含め組織検体で使用されている方法が IVD 承認されていないが、臨床研究では広く使われている (表 4)。

現在、本邦で薬事承認されているリキッドバイオプシーによる検査では、cfDNA を用いている。リキッドバイオプシー検査は、米国において 2016 年 6 月にエルロチニブの、また 9 月にオシメルチニブの CDx として「Cobas<sup>®</sup> EGFR Mutation Test v2」が FDA 承認を取得している。本邦においても、オシメルチニブの CDx として「コバス<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット v2.0」による T790M 変異検査が 2016 年 12 月に承認された。また、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブに対する EGFR-TKI 投与前の初回検査は 2017 年 8 月に承認されている。2018 年 7 月からは、オシメルチニブの EGFR-TKI 投与前の初回検査に対しても薬事承認・保険適用された。その後 2020 年 7 月には、「EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア」が、癌組織または血漿を用いたゲフィチニブ、エルロチニブおよびアファチニブの CDx として承認を得た (「EGFR リキ

表 5. コバス®EGFR 変異検出キット v2.0 の感度 (最小検出感度)

EGFR変異型	Sheared* cell line DNA (コピー/ml)
G719X (G719A)	100
エクソン19欠失	75
S768I	25
T790M	100
エクソン20挿入	25
L858R	100
L861Q	30

コバス®EGFR 変異検出キット v2.0の添付文書より引用  
\*約 220 bp に断片化, バックグラウンドとして野生型 DNA を約 100,000 コピー/mL を含む。

「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」は 2024 年 9 月に供給停止)。また、2021 年 3 月には、324 のがん関連遺伝子を対象とした包括的がんゲノムプロファイリング(CGP)と、複数の分子標的治療薬に対する CDx の 2 つの機能を併せ持つリキッドバイオプシー検査として、「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が承認された。また、「Guardant360® CDx がん遺伝子パネル」は 74 がん遺伝子を解析する包括的がんゲノムプロファイリング検査として 2022 年 3 月に承認されていたが、2024 年 8 月に EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異を有する手術不能または再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対するアミバンタマブ (遺伝子組換え) と化学療法の併用療法の適応判定を補助するコンパニオン診断として承認された。

血漿検査では、使用する検出法の検出感度の把握が重要となる。「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」を用いた血漿検査における最小検出感度については、同キットの添付文書にデータが示されている (表 5)。血漿検体へ約 220 bp に断片化した細胞株 DNA をスパイクインした際の野生型 DNA 約 100,000 コピー/mL 中における変異型 DNA の検出限界 (コピー数) が記載されており、最低で 100 コピー (25~100) とされている。ここから各バリエーションの最小検出感度を計算すると、0.025% (S768I およびエクソン 20 挿入) -0.1% (L858R および T790M)となることから、血漿検体を用いた際の最小検出感度は 0.1%

表 6. ENSURE 試験に登録された NSCLC 患者の EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 欠失変異と L858R 変異) における血漿検査 (コバス®EGFR 変異検出キット v2.0) と FFPE 組織検体検査 (コバス®EGFR 変異検出キット v1.0) との一致率

エクソン19欠失変異 およびL858R変異		コバス®EGFR変異検出キットv1.0 (FFPE組織検体)		
		陽性	陰性	合計
コバス®EGFR変異検出 キットv2.0 (血漿検体)	陽性	161	4	165
	陰性	49	217	266
	合計	210	221	431
陽性一致率 76.7% (161/210) 陰性一致率 98.2% (217/221) 全体一致率 87.7% (378/431)				

「Cobas®EGFR Mutation Test v2」米国 FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) より

程度と考えられる。なお、表 4 に EGFR 変異の検出法とその特性が記載したが、本記載は組織検体を用いた場合の感度である。

#### 2-2-1. EGFR-TKI 投与前の初回リキッドバイオプシー検査

リキッドバイオプシー検査による初回 EGFR 変異検査の承認は、ⅢB/Ⅳ期 NSCLC の第一選択薬としてエルロチニブとシスプラチン+ゲムシタピンの有効性と安全性を評価するための多施設オープンラベル無作為化第Ⅲ相試験 (ENSURE 試験)<sup>198</sup>に基づいている。「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」による組織での検査を規準とした場合の陽性一致率 (感度) は 76.7%にとどまるが、陰性一致率 (特異度) は 98.2%と極めて高いため (表 6)、この検査で陽性である場合は組織での EGFR 変異が陽性とほぼ同等の EGFR-TKI の奏効が期待できるといえる。なお、「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」は、NSCLC と病理組織診断または細胞診断された患者において、何らかの理由で組織検体や細胞検体を用いて EGFR 変異検査を実施できない場合に血漿検体を用いて検査することを目的としている。また、EGFR 変異が血漿検体中に検出されない患者は、偽陰性 (組織検査において変異陽性であったが血漿検査で変異が検出されないこと) の可能性が少なくないことを考慮して、再生検の可能性について検討し、採取可能となれば組織検体や細胞検体で EGFR 変異検査を行うことが推奨される。

## 2-2-2. EGFR-TKI 治療耐性後の二次的 T790M 変異検査

T790M 変異は EGFR-TKI に対する耐性獲得の過程で出現することが多く、T790M 変異陽性の腫瘍細胞数は耐性獲得後、臨床経過とともに増加することも知られている。それにつれて、血液中の腫瘍細胞由来漏出 DNA が出現・増加し、血漿検査による T790M 変異の検出率が上昇する。したがって、同一患者において最初の血漿検査で T790M 変異が検出されない場合でも、tumor burden の増加に伴って、後日再度の血漿検査で T790M 変異が検出される場合がある。EGFR-TKI に対する耐性獲得後に臨床経過とともに T790M 変異血漿検査の陽性率も上昇することが報告されている<sup>199,200</sup>。検査結果が血漿検査の時期に大きく依存することが示されているが、最適な血漿検査の時期については未だ明らかな知見はない。

オシメルチニブの第 II 相国際共同試験 (AURA2 試験) に登録された NSCLC 患者の検体のうち、T790M 変異検出における血漿検体 (コバス® EGFR 変異検出キット v2.0) と FFPE 組織検体 (コバス® EGFR 変異検出キット v1.0) 間、および血漿検体を用いた NGS 法とコバス® EGFR 変異検出キット v2.0 間の一致率解析結果を示す (表 7)。「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」における血漿検査と組織検査の全体一致率は 65.9%であったが、血漿を検体とし「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」と NGS 法による一致率を評価したところ、全体一致率は 91.3%であった。

オシメルチニブの第 I 相試験 (AURA I 試験) で使用された検査検体の後ろ向き解析では、血漿検体および組織検体による T790M 変異陽性患者の ORR (63% vs. 62%) と PFS 中央値 (9.7 カ月 vs. 9.7 カ月) の比較では、両者は同等であった。一方で、組織検体で T790M 変異陽性であった 158 例のうち、47 例 (29.7%) が血漿検体での T790M 変異が陰性であり、その PFS は 16.5 カ月と、組織検体および血漿検体で T790M 変異陰性であった症例の 2.8 カ月よりかなり長かった<sup>201</sup>。

表 7. オシメルチニブ第 II 相国際共同試験 (AURA2) の患者検体での T790M 変異検出における血漿検体と各検査法との一致率

T790M変異		コバス®EGFR変異検出キットv1.0 (FFPE組織検体)	
		陽性	陰性
コバス®EGFR 変異検出キットv2.0 (血漿検体)	陽性	131	22
	陰性	92	89
陽性一致率 58.7% (131/223) 陰性一致率 80.2% (89/111) 全体一致率 65.9% (220/334)			
T790M変異		次世代シーケンス解析 (NGS法) (血漿検体)	
		陽性	陰性
コバス®EGFR 変異検出キットv2.0 (血漿検体)	陽性	129	16
	陰性	12	163
陽性一致率 91.5% (129/141) 陰性一致率 91.1% (163/179) 全体一致率 91.3% (292/320)			

「コバス® EGFR 変異検出キット v2.0」添付文書より引用

これらの試験では、組織検査により T790M 変異陽性であった患者に対して試験が行われたため、血漿検査で T790M 変異陽性であった患者集団に対するオシメルチニブの効果が検証されていない状況である。そのため、リキッドバイオプシー検査のみが実施され、T790M 変異陽性であった症例には、オシメルチニブ奏効性に関するデータが十分でないといえる。したがって、本邦では現時点において、組織採取が難しいときに限りリキッドバイオプシー検査を行うことを推奨している。また、リキッドバイオプシー検査において変異陰性であった場合は、腫瘍由来 DNA が血漿中に十分に漏出していないことを考慮して、再生検の可能性について検討すべきである。病勢の進行などによって組織採取が可能になった時点において、組織検体を用いて T790M 変異検査を行い、その有無を確認することが推奨される。なお Oxnard らは、二次的 T790M 変異検査では、最初の検査を血漿検体で行い、T790M 変異陰性患者に対し再生検された組織・細胞検体を用いる検査アルゴリズムを提案している<sup>201</sup>。また、2016 年 9 月に改訂されたオシメルチニブの米国添付文書や IASLC の合意声明においては、再生検の可否を先行検討し、困難な場

合について血漿検体による二次的 T790M 変異検査を実施する検査アルゴリズムを推奨している<sup>175</sup>。本邦でも、血漿検体を用いた T790M 変異検査がオシメルチブの効果予測因子となることが、臨床試験 (WJOG8815L) で示されている<sup>202</sup>。

### 3. 対象となる検体とその適正性について

本検査では、様々な臨床検体が検査対象となりうるが、検査センターへ提出される割合は、主として FFPE 組織検体と細胞検体 (胸水, 気管支擦過細胞, 気管支洗浄液など) が多い。IVD 法では FFPE 組織検体での検査が原則となっているが、臨床上、細胞検体が積極的に用いられてきた<sup>203,204</sup>。腫瘍部の新鮮凍結検体の利用も可能であるが、検体の選択には、その特徴をよく理解することが重要である。上記の検査方法によって感度が異なるのと同様に、対象となる検体や採取によって腫瘍細胞の存在確認の方法や許容腫瘍細胞割合が異なるため、注意が必要である<sup>204-206</sup>。

#### 3-1. 組織・細胞検体

EGFR 変異検査の陰性判定は、検体の適正性について十分に評価された場合にのみ可能となる。検体の適正性は、腫瘍細胞の割合、DNA の質および量に基づいて評価される必要がある。評価に際しては、EGFR 変異検査の感度 (必要となる腫瘍細胞の割合) および必要最少の DNA 量が明示されている必要があり、外注先を含む検査担当部門はその情報を提供しなければならない。EGFR 変異検査法として標準的に使用されている IVD 法や主要な LDT 法の検出感度は、概ね 1-5% (%変異 DNA) となっている (表 4)。CDx 承認 IVD 法では、単一遺伝子検査法の場合は、腫瘍細胞含有割合は 20%以上が推奨され、NGS を用いたマルチプレックス検査法 (オンコマイン<sup>TM</sup> Dx Target Test マルチ CDx システム) の場合は、日常診療上の病理医間の目視評価差を考慮し、30%以上 (検出感度上は最低 20%以上) が推奨されており、これに満たない場合、FFPE 組織検体などではマクロダイセクション (手行的に行うマイクロダイセクション) の実施が必要となる。これらの判断は病理医が行うのが通例であり、密接な連携・関与が必要となる。EGFR 変異検査を外注検査として行う場合には、

適正な検体を提出することが提出する側の責任であることを十分に留意する必要がある。

#### 3-1-1. FFPE 組織検体

薄切した組織切片はスライドガラスにマウントさせて提出する。5-10 枚の未染色標本作製し、そのうちの 1 枚を HE 染色し腫瘍細胞の存在を確認することが推奨される。特に微小な生検検体では、病理診断の後に再薄切した場合には、腫瘍部分あるいは組織そのものがなくなってしまうことがあるので注意を要する。あらかじめ EGFR 変異検査を行う予定の場合は未染色標本作製時に遺伝子変異検査用標本を余分に作製しておくことも有用である<sup>207</sup>。検体中の腫瘍細胞の存在状態は様々であるため、病理診断報告書に腫瘍量や腫瘍含有割合を記録しておくことが推奨される。またマクロダイセクションを実施した場合は、その旨と実施後の腫瘍量や腫瘍含有割合を記録することが推奨される。検査センターへ外注する場合、検査に供した検体の HE 標本 (マクロダイセクションを行う際に腫瘍部のマーキングを行った HE 染色標本) は、可能な限り検査後にも再確認できるようにしておく。ホルマリン固定には、10%中性緩衝ホルマリン液が標準的に用いられており、固定時間は 6-48 時間が推奨されている<sup>180,208</sup>。FFPE 組織検体における取り扱いについては、日本病理学会から発出されている「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」<sup>209</sup>を参照されたい。

#### 3-1-2. FFPE 細胞検体 (セルブロック検体)

免疫組織化学染色 (IHC) 法や FISH 法を用いる ALK 検査が開始されて以降、胸水などの細胞検体からのセルブロックの検査使用の重要性が増した。セルブロックでの保管により、FFPE 組織検体同様、CDx や鑑別診断などを目的とした IHC 法や FISH 法による解析が繰り返し可能となる。また、腫瘍細胞の含有割合の確認も容易となる。セルブロック作製法は複数知られており、遠心分離細胞収集法と細胞固化法に大別される。本邦ではそれぞれ 4-5 種程度の作製法が用いられていることが、これまでの調査研究で明らかとなっているが、前者では遠心管法が、後者ではアルギン酸ナトリウム法が、比較的多くの施設で用いられている (アルギン酸ナトリウム法については肺癌患者にお

けるバイオマーカー検査の手引き「4.バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常 4-2. ALK」を参照)。

### 3-1-3. 細胞検体

呼吸器領域における細胞診では、以下のような複数の方法による検体採取が行われている。一部を除き、細胞検体の核酸品質は、FFPE 組織検体やセルブロック検体に比べ良好であり、2018 年の CAP/IASLC/AMP のアップデート遺伝子検査ガイドラインでも、その使用を推奨している<sup>183</sup>。しかし、検査に必要な腫瘍細胞量や腫瘍含有割合を得ることが難しい場合も少なくなく、EGFR 変異検査に使用する場合は、検体の特性を踏まえた対応が必要となる。

a) 胸水・心嚢液：これらの検体は、時として腫瘍細胞数が乏しい場合があり、腫瘍細胞の確認が必須である。上述のセルブロックの作製も考慮すべきである。

b) 経気管支擦過細胞・経気管支穿刺吸引細胞・リンパ節穿刺吸引細胞：これらの検体では、適切に腫瘍から採取されれば腫瘍細胞に富んだ検体の採取が可能である。スメア標本からの DNA 抽出も可能であるが、腫瘍細胞の存在の確認が必須である。

c) 喀痰・吸引痰・気管支洗浄液 (BAL)：正常細胞が混入することが多く、腫瘍細胞に富んだ検体を採取することが比較的困難な検体であり、あまり推奨されない。喀痰での変異の検出率は EGFR 変異を有する腫瘍をもつ患者の 30-50%にとどまるとの報告もある<sup>210</sup>。

### 3-1-4. 新鮮凍結検体

最も高品質の DNA や RNA を抽出可能であるが、同時に DNase や RNase の酵素活性も保持されており、検体の取扱いを迅速に行わなければ、核酸品質を急速に低下させるおそれがあるため、注意を要する。手術室などで割を入れ採取する場合も多いが、腫瘍細胞含有量を顕微鏡的に確認する必要がある。周囲の炎症が強い腫瘍、粘液産生が高度な腫瘍、中心部線維化巣が広範な腫瘍では、腫瘍細胞が採取されず偽陰性になることがある。腫瘍細胞を確認する手段としては以下の方法がある：①凍結腫瘍組織を薄切し、HE 標本を作製し、その標本で腫瘍細胞の存在および

占有割合を確認する。②採取時に割を入れその片割れを凍結組織とし、残りの割面で組織標本を作製し確認する。

### 3-2. 血漿検体

リキッドバイオプシー検査では、血漿中に遊離している DNA 断片から EGFR 変異を検出する。血漿検体は組織検体と異なり、腫瘍細胞の割合や DNA の質、量に基づいて評価できないため、血液採取、血漿の分離、血漿検体の保管に至るプレアナリシスの段階において適切に扱われた検体を使用すべきである。特に採血後の検体を長時間室温で放置すると、血球成分の崩壊や DNA の分解の原因につながる。また、血漿成分を分離する際に血球成分が混入すると、有核細胞由来のゲノム DNA が原因で、偽陰性となる可能性があることは注意しなければならない。IVD 法では、EDTA-2K の採血管を使用した場合、血漿の分離は、採血後 8 時間以内安定である。血漿分離後の血漿検体は、15-30℃で 1 日間、2-8℃で 3 日間、-25--15℃で 12 カ月、そして-70℃以下の場合は 12 カ月保管可能である。また、ASCO と CAP は合同で、血漿検体に対する取り扱いについてレビューをしている〔Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) and College of American Pathologists (CAP) Joint Review〕<sup>211,212</sup>。

## 4. EGFR 遺伝子変異のコンパニオン診断薬 (CDx) の横断的使用に関する指針

### 4-1. 背景

非小細胞肺癌 (NSCLC) においては、数多くのドライバー遺伝子変異が同定され、その阻害薬の開発は現在も活発に行われている。特定の医薬品の有効性や安全性を高めるために、使用対象患者が該当するかどうかを確認することを目的として、医薬品毎に設定されている診断薬をコンパニオン診断薬 (CDx) と呼ぶ。原則として、CDx は個々の医薬品に対応して開発・承認されてきたが、治療選択肢の多様化に伴い、CDx の多様化も進み、CDx によって治療選択肢が限定されるという問題が顕在化してきている。この問題を解決するために、肺癌学会から EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に使用される CDx を横断的に使用することが

提案され、科学的な評価を経てその妥当性の検証が試みられている。

#### 4-2. EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する CDx と対象医薬品の現状

2024年時点においてEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対しては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、オシメルチニブ（以下、「EGFR分子標的薬」という）が承認されており、それぞれにCDxが指定されている。EGFR分子標的薬には、それぞれ効能や副作用に特徴があり、検出された遺伝子変異に応じて使用するEGFR分子標的薬が選択されることから、EGFR分子標的薬を選定する前にCDxが使用されるのが一般的である。しかしながら、EGFR遺伝子変異を検出するために使用したCDxが、当該患者において適切と考えられるEGFR分子標的薬に対応していない場合、保険診療上は当該分子標的薬が使用できず、患者が適切な治療を受けられないことが実臨床上の課題となっている。

#### 4-3. EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する医薬品横断的 CDx の提案

「医薬品横断的なコンパニオン診断を目的とする体外診断用医薬品等の取扱いについて」（令和4年3月31日付け薬生薬審発 0331 第1号、薬生機審発 0331 第1号、薬生安発 0331 第1号）（以下「横断化通知」という）において、以下の要件（1）から（3）に該当することが、医薬品横断的 CDx として扱う条件として示されている。

要件（1） 適応対象（対象とする疾患（悪性腫瘍の場合にはがん種）、バイオマーカー及び検査対象とする検体種）が同一となる CDx が複数承認されていること。

要件（2） いずれの CDx も互いに異なる医薬品の適応判定の補助を目的として承認されていること。

要件（3） いずれの CDx の検査結果も互いに異なる医薬品の適応判定の補助に際して、科学的に妥当と判断される範囲で互換使用できること。

表 8 に示す診断薬とそれに対応する EGFR 分子標的薬は上記要件を満たすことが確認され、肺癌学会から非小細

胞肺癌組織における EGFR 遺伝子変異を検出する CDx について、横断的に使用することが提案された。血漿検体を使用する CDx も存在しているが、血漿検体と組織検体それぞれを使用する CDx の相関性試験成績の解釈は容易でないため、今回の横断的 CDx 検討の対象からは除外された。また、EGFR エクソン 20 挿入変異については、各製品間における分析学的同等性が十分に評価されていないことから、今回の横断的 CDx 検討からは除外された。

表 10 に横断的 CDx 候補製品と対応する EGFR 分子標的薬の組み合わせを示す。バイオマーカーおよび検査対象とする検体種が同一となる CDx が複数承認されており、いずれの CDx も互いに異なる医薬品の適応判定の補助を目的として承認されていることから要件（1）および（2）を満たすことが確認された。

表 8. 横断的 CDx の対象となる候補製品

	製品名	製造販売業者	承認番号
1	コバス EGFR変異検出キット v2.0	ロシュ・ダイアグノスティックス	22800EZ00011000
2	オンコマイン Dx Target Test マルチCDxシステム	ライフテクノロジーズ ジャパン	23000BZX00089000
3	therascreen EGFR変異検出キット RGQ「キアゲン」	キアゲン	22300AMX01256000
4	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	中外製薬	23000BZX00403000
5	EGFRリキッド遺伝子解析ソフトウェア	DNAチップ研究所	30200BZX00249000
6	AmoyDx肺癌マルチ遺伝子PCRパネル	理研ジェネシス	30300EZ00076000
7	肺がんコンパクトパネルDxマルチコンパニオン診断システム	DNAチップ研究所	30400BZX00263000

※血漿検体を用いる CDx は横断的使用の対象外とする。

表 9. 各候補製品と対応する EGFR 分子標的薬の組み合わせ

	ゲフィチニブ	エルロチニブ塩酸塩	アファチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩	ダコミチニブ水和物	ラセルチニブメシル酸塩水相物 + アミバンタマブ
製品1	○	○	○	○	○	○
製品2	○	○	○	○	○	×
製品3	○	○	○	×	○	×
製品4	○	○	○	○	○	×
製品5	○	○	○	×	×	×
製品6	○	○	○	○	×	×
製品7	○	○	○	○	×	×

各診断薬の添付文書において公表されている承認薬剤（表 9 参照）に基づき評価された各製品間の同等性についての検討を表 10 に示す。ここに示すとおり、いずれの CDx の検査結果も互いに異なる医薬品の適応判定の補助に際して、科学的に妥当と判断される範囲にて互換使用できることが確認された。

表 10. 各製品の添付文書に記載された相関性試験成績

	対照法	検体数	陽性一致率	陰性一致率
製品1	A社 リアルタイムPCR法 <sup>*1</sup>	118	100%	98%
	B社 リアルタイムPCR法 <sup>*1</sup>	118	100%	100%
	コバスEGFR遺伝子変異キット <sup>*2</sup>	369	96.60%	96.30%
	NGS法	368	88.30%	97.30%
製品2	リアルタイムPCR法-1 <sup>*3</sup>	119	100%	95.20%
	リアルタイムPCR法-2 <sup>*4</sup>	193	98.60%	99.20%
製品3	サンガー法	360	99.40%	86.60%
	前世代品	192	97.09%	97.75%
製品4	既承認品A (PCR法) <sup>*5</sup>	262	98.10%	99.40%
	既承認品A (PCR法) 及び既承認品B (PCR法) <sup>*6</sup>	129	97.20%	100%
	既承認品A (PCR法) 及び既承認品C (PCR法) <sup>*7</sup>	196	98.90%	86.10%
製品5	PNA-LNA PCRクランプ法 <sup>*8</sup>	156	88.20%	100%
製品6	A社PCR検査キット <sup>*9</sup>	226	99.40%	96.60%
	B社NGS検査	334	100%	98.50%
製品7	既承認体外診断用医薬品 (PCR法) <sup>*10</sup>	150	100%	90.90%

## 4-4. 横断的 CDx における注意点

## 4-4-1. 検出対象となる遺伝子変異の違いについて

今回検討した各製品では、検出可能な変異の範囲が異なるため、使用時には製品ごとの特性を十分に理解する必要があります。特に、uncommon mutation に分類される G719X 変異、S768I 変異、L861Q 変異、E709X 変異、およびその他の一部の稀な変異が検出できないなどの差異が認められている。検出可能な遺伝子変異については、付表を確認のうえで行うことが推奨される。T790M 変異については、製品 5 以外で検出可能だが、同等性試験成績およびその他の文献においても、T790M 変異に絞った検出性能の同等性が評価されているケースは少なく、すべての製品間での同等性は評価されていない。ただし、T790M 変異は一塩基置換であり、L858R 変異などの他の一塩基置換における検出性能の同等性が示されていることから、最小検出感度などに注意を払うことで横断的 CDx に含めることは妥当と考えられる。

## 4-4-2. 最小検出感度について

各製品ごとに最小検出感度が異なるため、特性を十分に理解して使用することが適切である。代表的な EGFR 遺伝子変異における、各製品の添付文書において公表されている最小検出感度は表 11 のとおりである。表 11 の結果を踏まえると、特に欠失変異については製品間で最小検出感度が異なること、T790M 変異の有無を検討する場合、

*1 初回承認後、対象となる医薬品にダコミチニブ水和物が追加されていることから、A社又はB社のリアルタイムPCR法は製品3であると考えられる。
*2 製品1の前世代品、T790M変異のみを対象とした相関性試験。
*3 エクソン19欠失変異及びL858R変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含むCDxとして承認された根拠となっていることから、対照法は製品1であると考えられる。
*4 ダコミチニブ水和物のCDxとして承認された根拠となっていることから、対照法は製品3であると考えられる。
*5 エクソン19欠失変異及びL858R変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含むCDxとして承認された根拠となっていることから、対照法は製品1であると考えられる。
*6 エクソン19欠失変異及びL858R変異を対象とした相関性試験。ダコミチニブ水和物のCDxとして承認された根拠となっていることから、既承認品A又はBは製品3であると考えられる。
*7 T790M変異を対象とした相関性試験。オシメルチニブメシル酸塩を含むCDxとして承認された根拠となっていることから、既承認品A又はCは製品1又はコバスEGFR遺伝子変異キットのいずれかであると考えられる。
*8 エクソン19欠失変異及びL858R変異を対象とした相関性試験。
*9 オシメルチニブメシル酸塩を含むCDxとして承認された根拠となっていることから、対照法は製品1であると考えられる。
*10 添付文書に記載された文献 <sup>1</sup> では製品1であることが記載されている。

表 11. 各製品の添付文書に記載された最小検出感度

製品	試験検体	L858R変異	エクソン19欠失変異	T790M変異
製品1	FFPE組織検体	3.96 ~ 5.32%	1.39 ~ 2.53%	2.04 ~ 3.03%
製品2	非小細胞肺癌検体	5.30%	4.40%	5.70%
製品3	細胞株、プラスミドおよび臨床検体	5.94% (細胞株)	0.14 ~ 16.87% (変異ごとに検体種が異なる)	9.72% (細胞株)
製品4	記載なし	2.40%	5.10%	2.50%
製品5	記載なし <sup>*1</sup>			検出対象外
製品6	感度試験用管理物質	1%	1%	2%
製品7	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

\*1 添付文書の使用上の注意において、組織検体で5%未満のアレル頻度のエクソン19欠失変異およびL858R変異を検出するため、対象となる医薬品の臨床試験において有効性および安全性が評価されていない集団も陽性となる可能性がある旨の注意喚起が記載されている。

臨床試験に紐づく製品 1 の最小検出感度を参考に製品を選択する必要があることに留意する必要がある。

## 4-4-3. 不一致例について

検出対象となる変異の違いや検体の腫瘍細胞含有割合、最小検出感度の関係などにより、製品間で不一致例が生じる可能性がある。治療方針を決定するにあたり極めて重要な事案であるが、それぞれの検査法での検出原理や特徴が異なるため、不可避の現象であると考えられる。不一致例が認められた場合には、検査結果の信頼性を確保するために、がん遺伝子パネル検査などの他の検査方法も考慮することが推奨される。

## 4-5. 重要な基本的注意事項のまとめ

## 【使用目的】

がん組織から抽出した DNA 中の EGFR 遺伝子変異の検出 (EGFR に対する分子標的薬の非小細胞肺癌患者への適応を判定するための補助に用いる)

## 【重要な基本的注意】

- ・本品による EGFR 検査の実施に際しては関連学会のガイドラインなどを参照すること。
- ・本品による EGFR に対する分子標的薬の適応判定の補助においては、横断化に係る報告書の内容を熟知、理解した上で使用すること。また横断化に係る報告書および横断的 CDx により適応判定が可能な医薬品の情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

( <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0013.html>)

- ・(製品 3 のみ) EGFR 遺伝子 T790M 変異の検出感度がオシメルチニブメシル酸塩の臨床試験における組入れ検査より低いことから、偽陰性となる可能性があることに留意すること。

## 5. 薬事承認および保険診療の観点からみた本検査のあり方

EGFR-TKI 投与前の初回検査については、2011 年 9 月にゲフィチニブの添付文書改訂で EGFR 変異陽性が適応条件となったことを受け、2012 年 4 月の診療報酬改定で 2,000 点が 2,100 点に引き上げられ、このとき患者 1 人につき 1 回のみとする制限が撤廃された。2012 年 9 月には「therascreen<sup>®</sup> EGFR 変異検出キット」が EGFR 変異検査として初めて IVD として承認され、これにあわせ IVD 承認されたリアルタイム PCR 法については 2,500 点が算定可能となった。一方で、EGFR-TKI 耐性患者の T790M 変異検査については、2016 年 3 月にオシメルチニブの CDx として、「コバス<sup>®</sup>EGFR 変異検出キット v2.0」が IVD 承認されたことを受け、翌 4 月より 2,500 点での算

定が可能となった。EGFR 変異検査については、再発や増悪により二次的遺伝子変異などが疑われ、再度治療法を選択する必要がある場合にも算定できる。

## 5-1. T790M 血漿検査の検査回数について

前述した通り、血漿検査の場合、検査結果が検査を行ったタイミングに大きく依存することが考えられているが、最適な血漿検査の時期については未だ知見はない。最適な血漿検査時期を推奨できない現時点においては、過度に検査回数を制限することは、血漿検査の偽陰性を招いて、T790M 変異陽性患者のオシメルチニブ治療の機会を喪失することが強く懸念される。さらに、肺癌患者の EGFR-TKI 治療および化学療法の臨床経過において奏効と増悪を繰り返すことに伴って、T790M 変異陽性細胞の出現状況 (陽性または陰性) が動的に変化することも報告されている<sup>200</sup>。したがって、患者の不利益を回避する観点から、初回の T790M 変異血漿検査が陰性であっても、病勢の進行などにより T790M 変異陽性が強く疑われる症例であって、再生検が不可能であり、かつ再度治療選択を検討する必要がある場合などにおいては、再度の T790M 変異血漿検査の実施が望ましいと考える。これまで血漿検査 (D006-12) に対しては、厳しい算定回数制限が設けられていたが、2020 年 4 月の診療報酬改定においては、「肺癌の詳細な診断及び治療法を選択する場合、又は肺癌の再発や増悪により、EGFR 遺伝子変異の二次的遺伝子変異等が疑われ、再度治療法を選択する場合に、患者 1 人につき、診断及び治療法を選択する場合には 1 回、再度治療法を選択する場合には 2 回に限り算定できる」とされ、回数が 2 回へと変更となり制限が緩和された。

## 5-2. 同一月中の T790M 血漿検査・組織検査の実施について

血漿検査が優先される場合として、組織検査の標的病巣部位が内科的に到達困難で手術などの侵襲的な手技が必要な場合もしくはまったく組織検査不能の場合や、組織検査による出血、縦隔炎、呼吸不全、肺炎、気胸などのリスクを考慮した結果、組織検査のリスクが高いと判断された場合が想定される。以上のような場合において T790M 変異血漿検査が実施されるが、結果が陰性の際には、組織検

査合併症のリスクが高いことを承知のうえで気管支鏡生検、CT下生検などによる組織採取に踏み切る例や侵襲を伴う全身麻酔下外科的手術（肺切除、縦隔鏡下切除、骨転移・病的骨折手術、転移性腫瘍切除など）により腫瘍組織を採取する例がある。このような症例においては、血漿検査から時間を置かず組織採取ならびに組織検査を行う必要性から、同一月中に血漿検査と組織検査、双方の実施が必要となる場合がある。しかしながら、上述のように血漿検査の回数については、再度治療法を選択する場合には2回へと増回されたものの、同一月中に血漿検査および組織検査の双方が実施された場合は「主たるもののみ算定する」という制限が設けられているため、実施においては注意が必要である。

## 6. おわりに

実臨床において適正な *EGFR* 変異検査に基づいた治療選択がなされる目的で解説した。一方で、本邦においても、NGSを用いたマルチプレックス CDx およびがんゲノムプロファイリング検査が保険適用となり、クリニカルシーク

エンスが本格稼働した。さらに2021年8月には、血漿のマルチプレックス CDx も保険償還された。肺癌は他のがん種とは異なり、前者のマルチプレックス CDx での臨床実施が主軸となっており、これまでの単一遺伝子検査からの移行が急速に進んでいる。一方で、この移行にあたっては、検体の核酸品質、患者の状態に対して検査にかかる時間（Turnaround time; TAT）などの課題が顕在化してきている。現在実施されている肺癌バイオマーカー検査の中で、変異陽性患者割合が最も高い *EGFR* 変異の検査については、特に進行・再発の NSCLC 患者で早急な治療開始が必要な場合は、その検査結果の把握は臨床上極めて重要となり、TAT を考慮した検査法選択が重要となる。また、従来の CDx はそれぞれの薬剤で開発され、実臨床では医薬品と一致しない CDx で検査が行われることもあり、その結果が保険診療の適用範囲外とされるケースが散見され、迅速な治療の妨げとなっていたが、今回の手引では CDx の横断的使用についても記述を行った。実臨床において保険診療の問題なく患者が最適な治療を選択できるようになることを期待する。

## 参考文献

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-39, 2004
2. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-500, 2004
3. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352:786-92, 2005
4. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al: Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2:e73, 2005
5. Yarden Y, Sliwkowski MX: Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-37, 2001
6. Hynes NE, Lane HA: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5:341-54, 2005
7. Ciardiello F, Tortora G: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 358:1160-74, 2008
8. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19:183-232, 1995
9. Modjtahedi H, Dean C: The receptor for EGF and its ligands - expression, prognostic value and target for therapy in cancer (review). *Int J Oncol* 4:277-96, 1994
10. Kobayashi Y, Mitsudomi T: Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci* 107:1179-86, 2016
11. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97:339-46, 2005
12. Mitsudomi T, Yatabe Y: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 98:1817-24, 2007
13. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al: Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 24:2371-6, 2013
14. Midha A, Dearden S, McCormack R: EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 5:2892-911, 2015
15. Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, et al: EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:633-9, 2005
16. Dong YJ, Cai YR, Zhou LJ, et al: Association between the histological subtype of lung adenocarcinoma, EGFR/KRAS mutation status and the ALK rearrangement according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Oncol Lett* 11:2552-2558, 2016
17. 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
18. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K: Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 88:74-9, 2015
19. Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:1689-99, 2015
20. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al: Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:113-125, 2018
21. Suh CH, Park HS, Kim KW, 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: Meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC. *Lung Cancer* 123:60-69, 2018
22. アストラゼネカ: タグリッソ使用成績調査 最終報告 結果報告. <http://www.jsmo.or.jp/file/dl/newsj/2301.pdf>, 2019
23. Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR: Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol* 11:2253-2258, 2016
24. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al: The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:2070-5, 2008
25. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al: EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib and neratinib as compared with first or third generation TKIs. *Clin Cancer Res*, 2015
26. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al: Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 17:3812-21, 2011
27. Arcila ME, Nafa K, Chaff JE, et al: EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 12:220-9, 2013

28. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al: A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 9:154-62, 2014
29. Lee B, Lee T, Lee SH, et al: Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers. *Oncotarget* 7:23874-84, 2016
30. Sheng M, Wang F, Zhao Y, et al: Comparison of clinical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 72:1-11, 2016
31. Eck MJ, Yun CH: Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1804:559-66, 2010
32. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, et al: Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 66:8163-71, 2006
33. Cho J, Chen L, Sangji N, et al: Cetuximab response of lung cancer-derived EGF receptor mutants is associated with asymmetric dimerization. *Cancer Res* 73:6770-9, 2013
34. Okabe T, Okamoto I, Tamura K, et al: Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer Res* 67:2046-53, 2007
35. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al: Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 8:179-84, 2013
36. Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al: Prevalence, clinicopathologic characteristics, and molecular associations of EGFR exon 20 insertion mutations in East Asian patients with lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 21 Suppl 4:S490-6, 2014
37. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al: Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol* 25:126-31, 2014
38. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al: Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer* 121:3212-20, 2015
39. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al: Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 13:1560-1568, 2018
40. Voon PJ, Tsui DW, Rosenfeld N, et al: EGFR exon 20 insertion A763-Y764insFQEA and response to erlotinib--Letter. *Mol Cancer Ther* 12:2614-5, 2013
41. Woo HS, Ahn HK, Lee HY, et al: Epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer and resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Invest New Drugs* 32:1311-5, 2014
42. Yasuda H, Park E, Yun CH, et al: Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 5:216ra177, 2013
43. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB: EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 13:e23-31, 2012
44. Lee CK, Wu YL, Ding PN, et al: Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 33:1958-65, 2015
45. Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, et al: EGFR-A763\_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep* 1, 2020
46. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al: Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*:Jco2100662, 2021
47. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al: Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023 Oct 21.
48. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*:JCO1900931, 2019
49. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, et al: A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 9:eaan6566 2017
50. Chen YR, Fu YN, Lin CH, et al: Distinctive activation patterns in constitutively active and gefitinib-sensitive EGFR mutants. *Oncogene* 25:1205-15, 2006
51. Yang TY, Tsai CR, Chen KC, et al: Good response to gefitinib in a lung adenocarcinoma harboring a heterozygous complex mutation of L833V and H835L in epidermal growth factor receptor gene. *J Clin Oncol* 29:e468-9, 2011
52. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25:1545-52, 2007
53. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 22:777-84, 2004
54. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 22:785-94, 2004
55. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al: TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with

carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:5892-9, 2005

56. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366:1527-37, 2005

57. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123-32, 2005

58. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al: Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:4244-52, 2008

59. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372:1809-18, 2008

60. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-57, 2009

61. Han JY, Park K, Kim SW, et al: First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 30:1122-8, 2012

62. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-8, 2010

63. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121-8, 2010

64. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:735-42, 2011

65. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239-46, 2012

66. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3327-34, 2013

67. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:213-22, 2014

68. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al: Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16:141-51, 2015

69. Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, et al: Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci* 106:1202-11, 2015

70. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al: Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 34:3248-57, 2016

71. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:577-89, 2016

72. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270-277, 2017

73. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1454-1466, 2017

74. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 36:2244-2250, 2018

75. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al: CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*:JCO2018783118, 2018

76. 日本肺癌学会ガイドライン検討委員会: 肺癌診療ガイドライン 2024 年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2024/>

77. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al: Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 30:v851-v934. , 2019

78. Seto T, Kato T, Nishio M, et al: Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 15:1236-44, 2014

79. Yamamoto N, Seto T, Nishio M, et al: Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. *Lung Cancer* 151:20-24, 2021

80. Ichihara E, Hotta K, Nogami N, et al: Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene

- mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. *J Thorac Oncol* 10:486-91, 2015
81. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al: Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol* 34:3258-66, 2016
82. Sugawara S, Oizumi S, Minato K, et al: Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol* 26:888-94, 2015
83. Cortot AB, Madroszyk A, Giroux-Leprieur E, et al: First-Line Afatinib plus Cetuximab for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the Randomized Phase II IFCT-1503 ACE-Lung Study. *Clin Cancer Res* 27:4168-4176, 2021
84. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al: Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol* 38:115-123, 2020
85. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al: Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:625-635, 2019
86. Kawashima Y, Fukuhara T, Saito H, et al: Bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in Japanese patients with advanced, metastatic, EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NEJ026): overall survival analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2021
87. Zhou Q, Xu CR, Cheng Y, et al: Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study. *Cancer Cell* 39:1279-1291.e3, 2021
88. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al: Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:1655-1669, 2019
89. Nishio M, Nishio K, Reck M, et al: RELAY+: Exploratory study of ramucirumab plus gefitinib in untreated patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 38:9564-9564, 2020
90. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 389:1935-1948, 2023
91. Cho BC, Felip E, Spira AI, et al. LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Ann Oncol* 34;Suppl 2:S1306, 2023
92. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
93. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 389:137-147, 2023
94. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981-8, 2013
95. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al: Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 32:1902-8, 2014
96. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 19:2240-7, 2013
97. Campo M, Gerber D, Gainor JF, et al: Acquired Resistance to First-Line Afatinib and the Challenges of Prearranged Progression Biopsies. *J Thorac Oncol* 11:2022-2026, 2016
98. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 3:75ra26, 2011
99. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al: MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20932-7, 2007
100. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al: MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316:1039-43, 2007
101. Yano S, Wang W, Li Q, et al: Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* 68:9479-87, 2008
102. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al: HER2 Amplification: A Potential Mechanism of Acquired Resistance to EGFR Inhibition in EGFR-Mutant Lung Cancers That Lack the Second-Site EGFR T790M Mutation. *Cancer Discov* 2:922-933, 2012
103. Cheung HW, Du J, Boehm JS, et al: Amplification of CRKL induces transformation and epidermal growth factor receptor inhibitor resistance in human non-small cell lung cancers. *Cancer Discov* 1:608-25, 2011
104. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al: Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E2127-33, 2012
105. Ercan D, Xu C, Yanagita M, et al: Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2:934-47, 2012

106. Sos ML, Koker M, Weir BA, et al: PTEN loss contributes to erlotinib resistance in EGFR-mutant lung cancer by activation of Akt and EGFR. *Cancer Res* 69:3256-61, 2009
107. Yamamoto C, Basaki Y, Kawahara A, et al: Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* 70:8715-25, 2010
108. Lee JK, Lee J, Kim S, et al: Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 35:3065-3074, 2017
109. Uramoto H, Iwata T, Onitsuka T, et al: Epithelial-mesenchymal transition in EGFR-TKI acquired resistant lung adenocarcinoma. *Anticancer Res* 30:2513-7, 2010
110. Shien K, Toyooka S, Yamamoto H, et al: Acquired Resistance to EGFR Inhibitors Is Associated with a Manifestation of Stem Cell-like Properties in Cancer Cells. *Cancer Res* 73:3051-61, 2013
111. Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, et al: IGF-1R/epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) crosstalk suppresses the erlotinib-sensitizing effect of EGFR exon 19 deletion mutations. *Sci Rep* 3:2560, 2013
112. Hashida S, Yamamoto H, Shien K, et al: Acquisition of cancer stem cell-like properties in non-small cell lung cancer with acquired resistance to afatinib. *Cancer Sci*, 2015
113. Zhang Z, Lee JC, Lin L, et al: Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet* 44:852-60, 2012
114. Huang S, Holzel M, Knijnenburg T, et al: MED12 Controls the Response to Multiple Cancer Drugs through Regulation of TGF-beta Receptor Signaling. *Cell* 151:937-50, 2012
115. Yao Z, Fenoglio S, Gao DC, et al: TGF-beta IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:15535-40, 2010
116. Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, et al: Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:528-38, 2012
117. Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al: Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med* 3:90ra59, 2011
118. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al: Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 16:990-8, 2015
119. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al: Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol* 35:4027-4034, 2017
120. Park K, Yu CJ, Kim SW, et al: First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol* 2:305-12, 2016
121. Goto Y, Tanai C, Yoh K, et al: Continuing EGFR-TKI beyond radiological progression in patients with advanced or recurrent, EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *ESMO Open* 2:e000214, 2017
122. Park K, J-S L, Lee KH: BI 1482694(HM61713), an EGFR mutantspecific inhibitor, in T790M+ NSCLC; efficacy and safety at the RP2D. *ASCO Meeting Abstracts* 2016; 34(15\_Suppl.):9055
123. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al: Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem* 57:8249-67, 2014
124. Planchard D, Brown KH, Kim DW, et al: Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 77:767-76, 2016
125. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al: Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 35:1288-1296, 2017
126. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, 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* 17:1643-1652, 2016
127. Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, et al: Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer* 125:892-901, 2019
128. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al: Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376:629-640, 2017
129. Fujita Y, Suda K, Kimura H, et al: Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 7:1640-4, 2012
130. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al: Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 17:1160-8, 2011
131. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al: Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann Oncol* 25:423-8, 2014
132. Ding D, Yu Y, Li Z, et al: The predictive role of pretreatment epidermal growth factor receptor T790M mutation on the progression-free survival of tyrosine-kinase inhibitor-treated non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 7:387-93, 2014

133. Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, et al: The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clin Cancer Res* 20:2001-10, 2014
134. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S, et al: Ultra-Sensitive Detection of the Pretreatment EGFR T790M Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with an EGFR-Activating Mutation Using Droplet Digital PCR. *Clin Cancer Res* 21:3552-60, 2015
135. Zhao J, Feng HH, Zhao JY, et al: A sensitive and practical method to detect the T790M mutation in the epidermal growth factor receptor. *Oncol Lett* 11:2573-2579, 2016
136. Liu Y, Sun L, Xiong ZC, et al: Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs. *Onco Targets Ther* 10:2267-2279, 2017
137. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al: Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 36:841-849, 2018
138. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020
139. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, et al: Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol* 20:674-9, 2015
140. Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al: Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 37:624-31, 2011
141. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al: First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 11:380-90, 2016
142. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al: Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res* 22:5130-5140, 2016
143. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al: CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 36:2702-2709, 2018
144. Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, et al: Osimertinib for patients with leptomeningeal metastases associated with epidermal growth factor receptor T790M positive advanced NSCLC: the AURA LM analysis. *J Thorac Oncol*, 2019
145. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, et al: Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol*:JCO1900457, 2019
146. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al: Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med*, 2015
147. Ercan D, Choi HG, Yun CH, et al: EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors. *Clin Cancer Res* 21:3913-23, 2015
148. Ou SI, Agarwal N, Ali SM: High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib (AZD9291) in a patient that symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression. *Lung Cancer* 98:59-61, 2016
149. Planchard D, Loriot Y, Andre F, et al: EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* 26:2073-8, 2015
150. Ho CC, Liao WY, Lin CA, et al: Acquired BRAF V600E Mutation as Resistant Mechanism after Treatment with Osimertinib. *J Thorac Oncol* 12:567-572, 2017
151. Bearz A, De Carlo E, Doliana R, et al: Acquired BRAF V600E Mutation as Resistant Mechanism after Treatment with Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. *J Thorac Oncol* 12:e181-e182, 2017
152. Ahn S, Hwang SH, Han J, et al: Transformation to Small Cell Lung Cancer of Pulmonary Adenocarcinoma: Clinicopathologic Analysis of Six Cases. *J Pathol Transl Med* 50:258-63, 2016
153. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *J Hematol Oncol* 15:173, 2022
154. Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, et al: Assessment of Resistance Mechanisms and Clinical Implications in Patients With EGFR T790M-Positive Lung Cancer and Acquired Resistance to Osimertinib. *JAMA Oncol* 4:1527-1534, 2018
155. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, et al: Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 14:1070, 2023
156. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al: A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 13:1138-1145, 2018
157. Lee CK, Man J, Lord S, et al: Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 12:403-407, 2017
158. Liang H, Liu X, Wang M: Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Onco Targets Ther* 11:6189-6196, 2018
159. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7:387-401, 2019
160. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 17:309-323, 2022

161. Park S, Kim TM, Han JY, et al. A Phase 3, Randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR or ALK mutated in non-small cell lung cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol* 101200JCO2301891, 2023
162. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* S0923-7534(23)04281-3, 2023
163. Ishikawa N, Daigo Y, Takano A, et al: Increases of amphiregulin and transforming growth factor- $\alpha$  in serum as predictors of poor response to gefitinib among patients with advanced non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 65:9176-84, 2005
164. Zhou BB, Peyton M, He B, et al: Targeting ADAM-mediated ligand cleavage to inhibit HER3 and EGFR pathways in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* 10:39-50, 2006
165. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:643-55, 2005
166. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al: Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 353:133-44, 2005
167. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., et al: Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:5034-42, 2006
168. Yatabe Y, Takahashi T, Mitsudomi T: Epidermal growth factor receptor gene amplification is acquired in association with tumor progression of EGFR-mutated lung cancer. *Cancer Res* 68:2106-11, 2008
169. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 29:2866-74, 2011
170. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, et al: Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 23:5007-18, 2005
171. Engelman JA, Janne PA, Mermel C, et al: ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:3788-93, 2005
172. Kim Y, Lee B, Shim JH, et al. Concurrent Genetic Alterations Predict the Progression to Target Therapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 14:193-202, 2019
173. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, et al. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clin Cancer Res* 24:3108-3118, 2018
174. Blakely CM, Watkins TBK, Wu W, et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. *Nat Genet* 49:1693-1704, 2017
175. Cappuzzo F, Magrini E, Ceresoli GL, et al: Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 96:1133-41, 2004
176. Witta SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al: Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. *Cancer Res* 66:944-50, 2006
177. Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al: A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat Med* 18:521-8, 2012
178. Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T: Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:2972-7, 2011
179. Nahar R, Zhai W, Zhang T, et al: Elucidating the genomic architecture of Asian EGFR-mutant lung adenocarcinoma through multi-region exome sequencing. *Nat Commun* 9:216, 2018
180. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al: Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 8:823-59, 2013
181. Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al: The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol* 11:946-63, 2016
182. Mok TS, Carbone DP, Hirsch FR: IASLC ATLAS OF EGFR TESTING IN LUNG CANCER. An IASLC publication (<https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-egfr-testing-lung-cancer>), 2017
183. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al: Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 13:323-358, 2018
184. Lopez-Rios F, Angulo B, Gomez B, et al: Comparison of molecular testing methods for the detection of EGFR mutations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens of non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 66:381-5, 2013
185. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al: Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 17:1169-80, 2011
186. Sherwood JL, Muller S, Orr MC, et al: Panel based MALDI-TOF tumour profiling is a sensitive method for detecting mutations in clinical non small cell lung cancer tumour. *PLoS One* 9:e100566, 2014

187. Young EC, Owens MM, Adebisi I, et al: A comparison of methods for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. *Diagn Mol Pathol* 22:190-5, 2013
188. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al: Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2:146-58, 2010
189. Janne PA, Borrás AM, Kuang Y, et al: A rapid and sensitive enzymatic method for epidermal growth factor receptor mutation screening. *Clin Cancer Res* 12:751-8, 2006
190. Uchida J, Kato K, Kukita Y, et al: Diagnostic Accuracy of Noninvasive Genotyping of EGFR in Lung Cancer Patients by Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA. *Clin Chem* 61:1191-6, 2015
191. Forsheo T, Murtaza M, Parkinson C, et al: Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med* 4:136ra68, 2012
192. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, et al: Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 17:7808-15, 2011
193. Newman AM, Bratman SV, To J, et al: An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 20:548-54, 2014
194. 柳原玲子(PMDA): コンパニオン診断薬等 (CDx) に対する 新たな規制上の取扱い案について . <https://www.pmda.go.jp/files/000233040.pdf>, 2019
195. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, et al: Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer* 100:1-8, 2016
196. Kanai, K., Yamamoto N, Nogami N, et al: A prospective study of molecular testing status in the EGFR mutation positive NSCLC patients with disease progression during EGFR TKI treatment (REMEDY study) *J Thorac Oncol* 13:S82-S83, 2018
197. Qiu M, Wang J, Xu Y, et al: Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:206-12, 2015
198. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al: First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 26:1883-9, 2015
199. Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, et al: Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci* 107:162-7, 2016
200. Zheng D, Ye X, Zhang MZ, et al: Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance. *Sci Rep* 6:20913, 2016
201. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al: Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016
202. Sakai K, Takahama T, Shimokawa M, et al: Predicting osimertinib-treatment outcomes through EGFR mutant-fraction monitoring in the circulating tumor DNA of EGFR T790M-positive patients with non-small cell lung cancer (WJOG8815L). *Mol Oncol* 15:126-137, 2021.
203. Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, et al: EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey. *J Thorac Oncol* 10:438-45, 2015
204. Shiao CJ, Babwah JP, da Cunha Santos G, et al: Sample features associated with success rates in population-based EGFR mutation testing. *J Thorac Oncol* 9:947-56, 2014
205. Leary AF, Castro DG, Nicholson AG, et al: Establishing an EGFR mutation screening service for non-small cell lung cancer - sample quality criteria and candidate histological predictors. *Eur J Cancer* 48:61-7, 2012
206. Hlinkova K, Babal P, Berzinec P, et al: Evaluation of 2-year experience with EGFR mutation analysis of small diagnostic samples. *Diagn Mol Pathol* 22:70-5, 2013
207. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, et al: The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 76:1-18, 2012
208. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118-45, 2007
209. 日本病理学会: ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程 初版. [http://pathology.or.jp/genome\\_med/pdf/textbook.pdf](http://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf), 2018
210. Hubers AJ, Heideman DA, Yatabe Y, et al: EGFR mutation analysis in sputum of lung cancer patients: a multitechnique study. *Lung Cancer* 82:38-43, 2013
211. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al: Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 36:1631-1641, 2018
212. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al: Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *Arch Pathol Lab Med* 142:1242-1253, 2018
213. Ahn MJ, Han JY, Cho BC, et al.: Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 20. 1681-1690,2018
214. Cho BC, Ahn M-J, Kang JH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from LASER301. *J Clin Oncol* 2023;41:4208-4217.

215. Shhun lu, Kato T, Suresh R, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 391:585-597, 2024
216. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Science Translational Medicine*. 2017;9(416).
217. Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, et al: Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature* 597:732-737, 2021
218. Banno E, Togashi Y, Nakamura Y, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Science*. 2016;107(8):1134-1140.
219. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(2):189-194.
220. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, et al: A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Sci Transl Med* 9:eaan6566, 2017
221. Miura S, Tanaka H, Okamoto H, et al: Pragmatic Randomized Study of Afatinib Versus Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: ACHILLES/TORG1834. *J Clin Oncol* 2025 Apr 16
222. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al: Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 38:488-495, 2020
223. Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, et al: First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients With NSCLC and Uncommon EGFR Mutations: The UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 10:43-51, 2024
224. Byoung Chul Cho, Yongsheng Wang, Enriqueta Felip, et al: Amivantamab plus lazertinib in atypical EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol* 42:(suppl 16; abstr 8516), 2024

2024年4月改訂・2024年7月改訂・2024年9月改訂・2025年4月改訂