

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

Stage IV 未治療非小細胞肺癌

2010年10月

日本肺癌学会編

-1-

推奨グレードとエビデンスレベルの決定方法

推奨グレード

- A 行うよう強く勧められる
- B 行うよう勧められる
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
- D 行わないよう勧められる

推奨グレードの決め方

- 1 エビデンスレベル
- 2 エビデンスの数の大きさと結論のほらつき
- 3 臨床的有効性の大きさ
- 4 臨床上の適用性
- 5 害やコストに関するエビデンス

エビデンスレベル

- I メタアナリシス
- II 一つ以上のRCT
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホートやcase-control
- V 症例報告
- VI 個人的な意見

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, chemotherapy

Limitation:

期間: 2004/12/1-2009/8/31

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

↓
1757編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

↓
109編

最終的に40編を採用

日本肺癌学会編

-3-

本文中に用いた略語及び用語の解説

Beva	ベバシズマブ
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	塩酸イリノテカン
DTX	ドセタキセル
EGFR-TKI	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
GEM	ゲムシタビン
PAC	パクリタキセル
PEM	ペメトレキセド
VNR	ビノレルビン
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称
第三世代抗癌剤	CPT-11, DTX, GEM, PAC, VNRの総称

BSC, best supportive care

EGFR, epidermal growth factor receptor

OS, overall survival

PFS, progression free survival

QOL, quality of life

PS, performance status

RR, response rate

TTP, time to progression

緩和療法

上皮成長因子受容体

全生存期間

無増悪生存期間

生活の質

一般状態

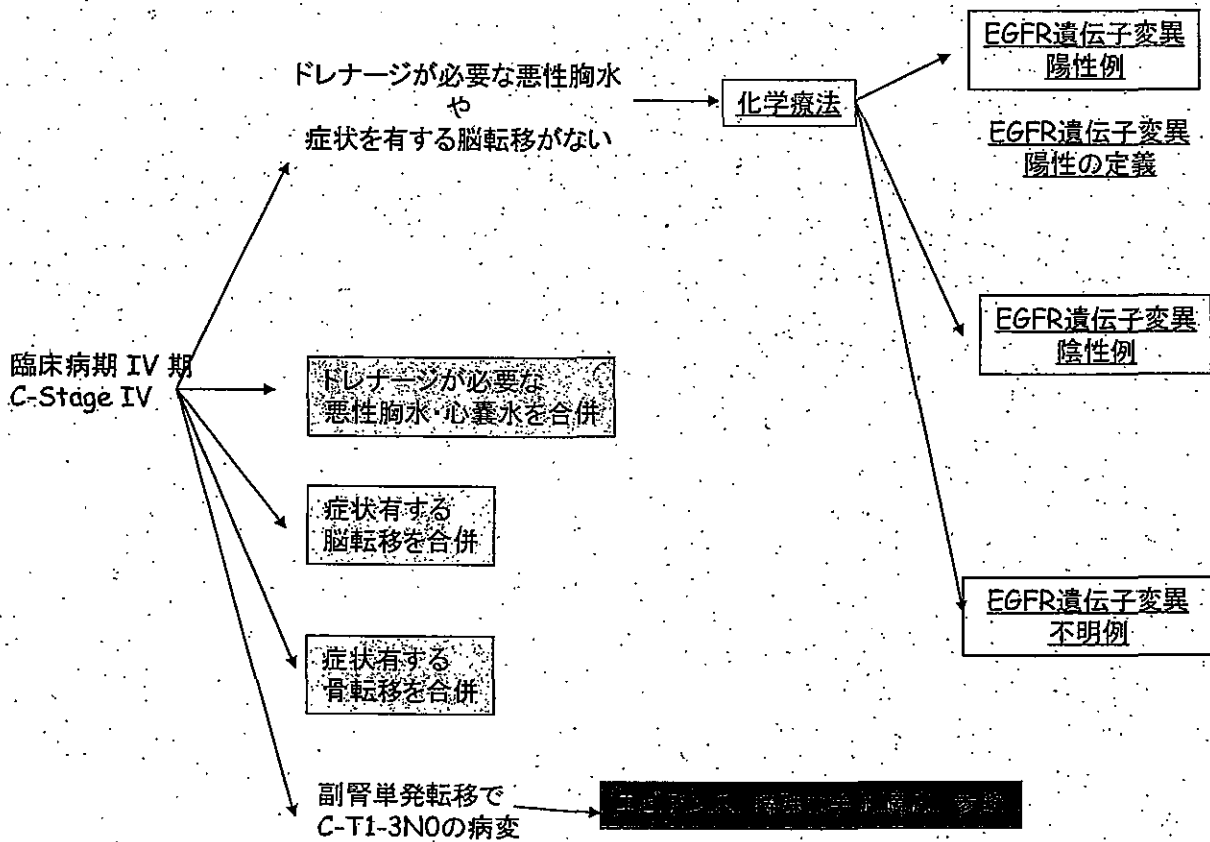
奏効率

無増悪期間

日本肺癌学会編

-4-

進行期非小細胞肺癌の初回治療



日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の化学療法

非小細胞肺癌stageIV期の患者に対する化学療法は生存期間を延長し、治療によりQOLを改善すると思われることから、行うよう強く勧められる(A)

NCSLCメタ・アナリシスグループは16編のRCTを検討し、化学療法はBSCに対して有意に生存に寄与していることを示した(HR0.77, p<0.001)¹⁾。これは1年生存率にして9%(20%から29%)の改善、もしくは約1.5か月の生存期間延長に値する。またBaggstromらは第3世代抗癌剤(DTX・PTX・VNR・CPT-11)を用いたレジメンの検討を行い、第3世代単剤治療でもBSCに比して1年生存率で約7%の改善を示していることを示した²⁾。QOLに関しては第3世代抗癌剤単剤とBSCとの比較において前者でのQOL改善が報告されている³⁾、またSederholmらはGEMとCBDCA+GEMの第Ⅲ相試験において後者がOS・PFS延長を示すと同時にQOLは同等であったとしている⁴⁾。

EGFR遺伝子変異陽性の定義

本ガイドラインに示すEGFR遺伝子変異陽性の定義は、EGFR-TKIに対して高感受性を示すEGFR遺伝子変異であり、EGFR-TKIに対して耐性となるT790Mなどの遺伝子変異ではない。EGFR-TKIに対して高感受性を示すEGFR遺伝子変異の内容については、日本肺癌学会の肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の解説を参照すること

1) NCSLC Meta-Analyses Collaborative Group.

J Clin Oncol. 2008; 26(28):4617-25.

Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. (I)

2) Baggstrom MQ, et al. J Thorac Oncol. 2007; 2(9):845-53.

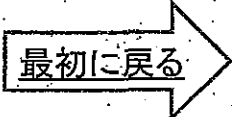
Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. (I)

3) Anderson H, et al. Br J Cancer. 2000; 83(4):447-53.

Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small-cell lung cancer—a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)

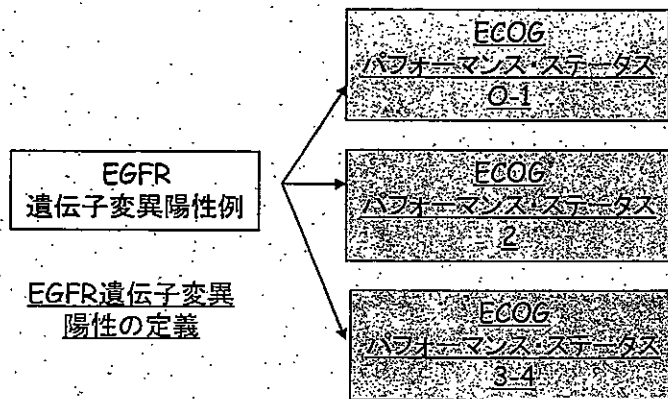
4) Sederholm C, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(33):8380-8.

Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. the Swedish Lung Cancer Study Group. (II)



日本肺癌学会編

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療



最初に戻る

日本肺癌学会編

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療:PS0-1

- ①ゲフィチニブもしくは変異陰性例初回治療PS0-1で推奨されるレジメンが選択肢となる(A)
- ②ゲフィチニブ初回投与の妥当性は確立しているが、2次・3次治療で使用するより明らかに優れているとする根拠は確立していない(A)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異陽性患者のサブセット解析では、ゲフィチニブはCBDCA+PACに対してOSは同等ながらPFSの有意な延長(HR 0.48, p<0.001)とQOLの改善を示した⁵⁾、この結果はサブセット解析ではあるが、これまでの第II相試験と同様の結果であるため、信頼性は高いと考える。そのため、本患者群に対して変異陰性例で推奨されるレジメンと同様にゲフィチニブも選択肢として考えることを推奨する。変異陰性例で推奨されるレジメンは、年齢により治療方法の選択肢が分かれている。EGFR-TKIに関しては、ゲフィチニブと同様のEGFR-TKIであるエルロチニブは、2次・3次治療の非小細胞肺癌を対象にしたプラセボとの第III相試験(BR21試験)のサブセット解析で、高齢者においてもプラセボに対してPFSの有意な延長(3.0 vs 2.1カ月, HR 0.63, p=0.009)とOS延長傾向(7.6 vs 5.0カ月, HR 0.92, p=0.67)を認め⁶⁾、毒性についても若年者に比して高齢者で有意に増加していたが(Gr3-4の毒性: 18% vs 35%, p<0.001、毒性による治療中断: 3% vs 12%, p<0.0001)、致死性のものについては差を認めなかった。また、Andoらのゲフィチニブによる間質性肺障害の検討でも年齢はリスク因子ではなかったと報告されている⁷⁾。これらより、ゲフィチニブ・エルロチニブは、年齢にかかわらず使用可能と考える。

②投与時期について、I-CAMPでは1次・2次治療におけるゲフィチニブ群のPFSに有意差を認めなかった⁸⁾。同様にRosellらの大規模後ろ向き研究でも1次から3次治療におけるエルロチニブのPFSは有意差を認めなかった⁹⁾。現時点ではEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKIの最適な投与時期について結論は出ていない。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947-57.

Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. (II)

6) Wheatley Price P, et al. J Clin Oncol. 2008; 26(14): 2350-7.

Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. (IV)

続く

EGFR遺伝子変異陽性例
の初回治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

7) Ando M, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56.

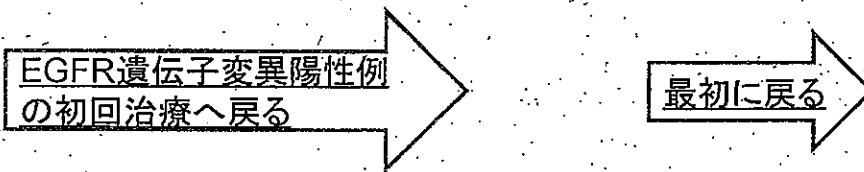
Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. (IV)

8) Morita S, et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(13):4493-8.

Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small-cell lung cancer with EGFR mutations. (IV)

9) Rosell R, et al. N Engl J Med. 2009; 361(10):958-67.

Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. (IV)



日本肺癌学会編

-9-

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療: PS2

- ①ゲフィチニブもしくは変異陰性例初回治療PS2で推奨されるレジメンが選択肢となる(A)
- ②ゲフィチニブ初回投与の妥当性は確立しているが、2次・3次治療で使用するより明らかに優れているとする根拠は確立していない(A)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第Ⅲ相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異陽性患者のサブセット解析では、ゲフィチニブはCBDCA+PACに対してOSは同等ながらPFSの有意な延長(HR 0.48, p<0.001)とQOLの改善を示した⁵⁾。この結果は、サブセット解析であるが、これまでの第Ⅱ相試験と同様の結果であるため、信頼性は高いと考える。IPASS試験や第Ⅱ相試験の統合解析であるI-CAMP⁶⁾にはPS2患者が約10%含まれており、本患者群に対して変異陰性例で推奨されるレジメンと同様にゲフィチニブも選択肢として考えることを推奨する。変異陰性例で推奨されるレジメンは、年齢により治療方法の選択肢が分かれている。EGFR-TKIIに関しては、ゲフィチニブと同様のEGFR-TKIであるエルロチニブは、2次・3次治療の非小細胞肺癌を対象にしたプラセボとの第Ⅲ相試験(BR21試験)のサブセット解析で、高齢者においてもプラセボに対してPFSの有意な延長(3.0 vs 2.1カ月, HR 0.63, p=0.009)とOS延長傾向(7.6 vs 5.0カ月, HR 0.92, p=0.67)を認め⁶⁾、毒性についても若年者に比して高齢者で有意に増加していたが(Gr3-4の毒性: 18% vs 35%, p<0.001、毒性による治療中断: 3% vs 12%, p<0.0001)、致死性のものについては差を認めなかった。また、Andoらのゲフィチニブによる間質性肺障害の検討でも年齢はリスク因子ではなかったと報告されている⁷⁾。これらより、ゲフィチニブ・エルロチニブは、年齢にかかわらず使用可能と考える。

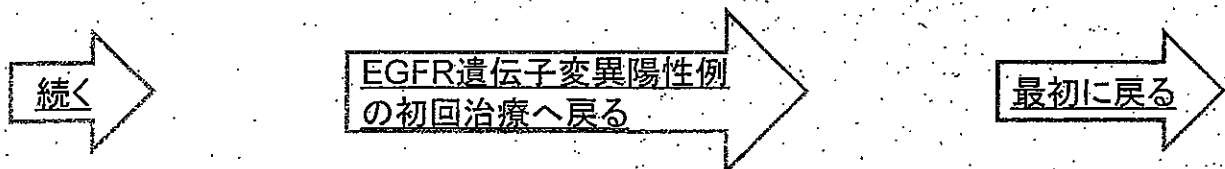
②投与時期について、I-CAMPでは1次・2次治療におけるゲフィチニブ群のPFSに有意差を認めなかった⁶⁾。同様にRosellらの大規模後ろ向き研究でも1次から3次治療におけるエルロチニブのPFSは有意差を認めなかった⁹⁾。現時点ではEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKIの最適な投与時期について結論は出ていない。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009; 361(10):947-57.

Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. (II)

6) Wheatley-Price P, et al. J Clin Oncol. 2008; 26(14):2350-7.

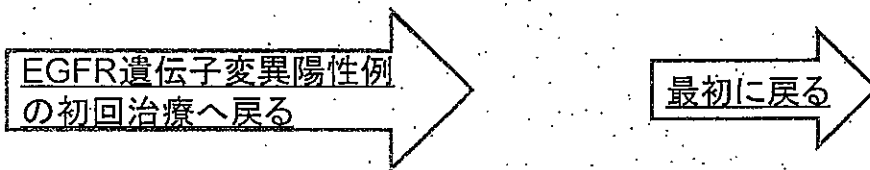
Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. (IV)



日本肺癌学会編

-10-

- 7) Ando M, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56.
 Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. (IV)
- 8) Morita S, et al. Clin Cancer Res. 2009; 15(13):4493-8.
 Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small-cell lung cancer with EGFR mutations. (III)
- 9) Rosell R, et al. N Engl J Med. 2009; 361(10):958-67.
 Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. (IV)



日本肺癌学会編

-11-

EGFR遺伝子変異陽性例の初回治療: PS3-4

ゲフィチニブの投与を考慮する。(B)
 がPS不良は間質性肺障害発症の危険因子であり、リスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)

PS3-4のものに対しては殺細胞性抗癌剤の適応がないことから、これまで症状緩和が行われてきた。InoueらはEGFR遺伝子変異陽性だがPS3-4が大多数を占める予後不良群を対象としてゲフィチニブの投与を行い、80%近くでPSが改善し、RR 66%・OS 17.8カ月・PFS 6.5カ月と極めて良好な治療効果が得られたとしている¹⁰⁾。

一方でPS不良、男性、喫煙歴、既存の間質性肺炎、正常肺領域が少ないもの、心疾患を合併したものなどで間質性肺障害発症のリスクが高いことが知られており^{7, 11)}、これらに対してはゲフィチニブの投与は慎重に行う必要がある。

10) Inoue A, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(9):1394-400.
 First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. (III)

7) Ando M, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56.
 Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. (IV)

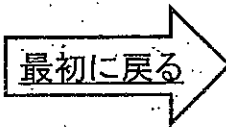
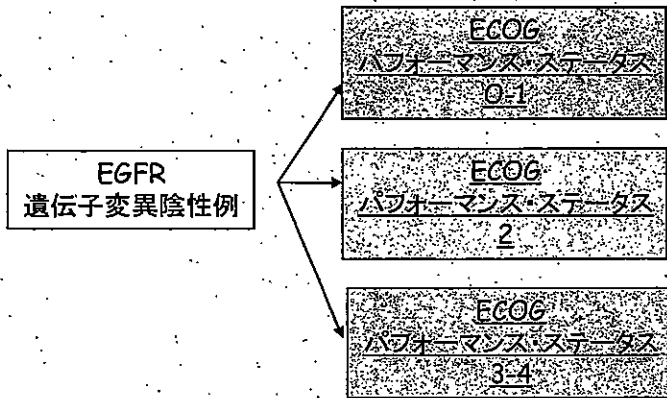
11) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(12):1348-57.
 Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. (IV)



日本肺癌学会編

-12-

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療

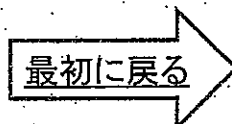
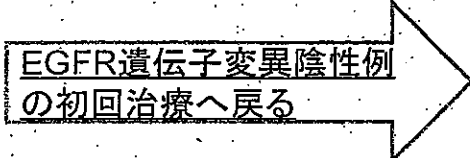


EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療 PS0-1

ゲフィチニブは推奨されず、殺細胞性抗癌剤を検討する(A)

非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験 (IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブの奏効率に著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認されている⁵⁾。EGFR遺伝子変異陰性の場合ゲフィチニブの適応はなく、PS0-1に用いられる殺細胞性抗癌剤の適応を検討するべきである。

⁵⁾Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma (II).



EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療:PS2

ゲフィチニブは推奨されず、殺細胞性抗癌剤を検討する(A)

非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブの奏効率に著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認されている⁵⁾。EGFR遺伝子変異陰性の場合ゲフィチニブの適応はなく、PS2に用いられる殺細胞性抗癌剤を検討するべきである。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.
Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma (IPASS)



日本肺癌学会編

-15-

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療:PS3-4

ゲフィチニブ・殺細胞性抗癌剤ともに推奨されず、緩和療法を行う(A)

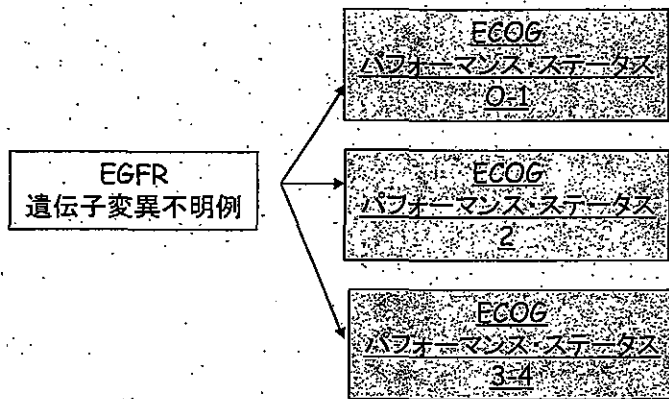
PS3-4 変異陰性例については、ゲフィチニブ、殺細胞性抗癌剤とも有効であるとの報告はない。症状緩和療法を推奨する。



日本肺癌学会編

-16-

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療



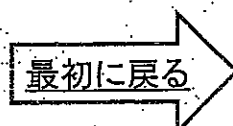
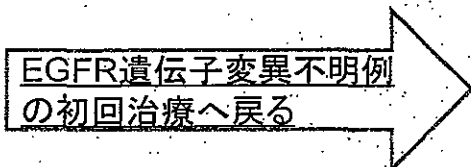
EGFR遺伝子変異不明例の初回治療:PS0-1

- ①変異陰性例初回治療PS0-1で推奨されるレジメンが推奨される(A)
- ②背景因子によってはゲフィチニブも選択肢となりうるが、可能な限りEGFR変異検索を行うよう努力する(B)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第Ⅲ相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるゲフィチニブはCBDCA+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR 0.68, p<0.001)が、全体例における結果同様に両群のPFS曲線が交差していた⁵⁾。そのため、EGFR遺伝子変異不明例に対して、ゲフィチニブがCBDCA+PACに対して優れていると判断することはできない。よってEGFR遺伝子変異不明例に対しては、EGFR遺伝子変異陰性例と同様に、殺細胞性抗癌剤を第一選択とすることを推奨する。

②上記試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6カ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実であるため、ゲフィチニブを選択肢の一つと考えることは妥当である。ただし、このような背景因子においても約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことに留意し、可能な限りEGFR遺伝子変異の検索を行う。

5) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.
 Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma (II)



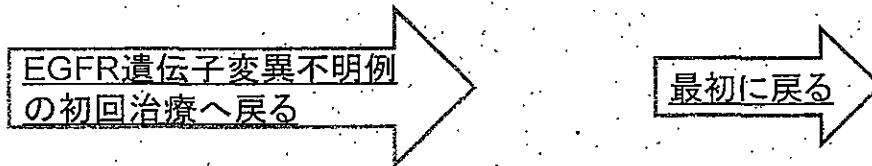
EGFR遺伝子変異不明例の初回治療・PS2

- ①変異陰性例初回治療PS2で推奨されるレジメンが、推奨される(A)
- ②背景因子によってはゲフィチニブも選択肢となりうるが、可能な限りEGFR変異検索を行うよう努力する(B)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブとCBDCA+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるゲフィチニブはCBDCA+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR 0.68, p<0.001)が、全体例における結果同様に両群のPFS曲線が交差していた⁵⁾。そのため、EGFR遺伝子変異不明例に対して、ゲフィチニブがCBDCA+PACに対して優れていると判断することはできない。よってEGFR遺伝子変異不明例に対しては、EGFR遺伝子変異陰性例と同様に、殺細胞性抗癌剤を第一選択とすることを推奨する。

②上記試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6カ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実であるため、ゲフィチニブを選択肢の一つと考えることは妥当である。ただし、このような背景因子においても約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことに留意し、可能な限りEGFR遺伝子変異の検索を行う。

5) Mok TS, et al; N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.
Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma (II)



日本肺癌学会編

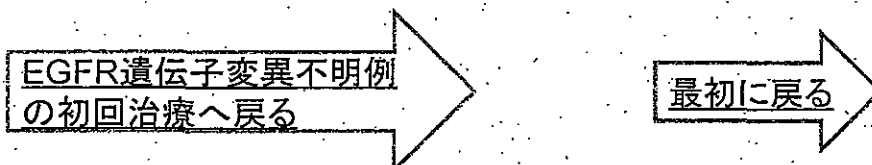
EGFR遺伝子変異不明例の初回治療・PS3-4

ゲフィチニブ・殺細胞性抗癌剤ともに推奨されず、緩和療法を行う(A)

PS3-4に対する殺細胞性抗癌剤の適応はない。

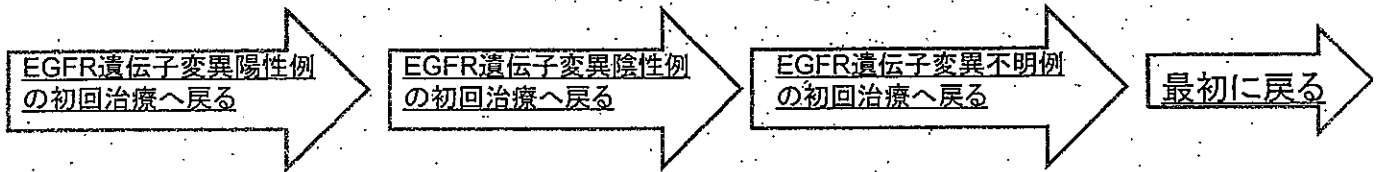
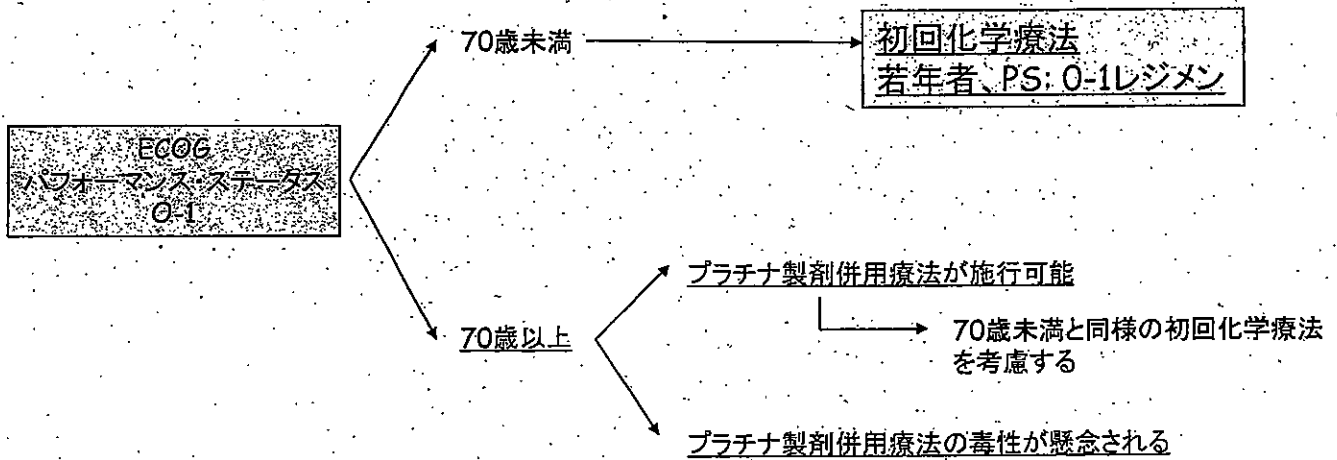
GossらはEGFR遺伝子変異不明のPS2-3を対象にゲフィチニブとプラセボを比較し、PFS・OSに差を認めなかった¹²⁾。

12) Goss G, et al; J Clin Oncol. 2009;27(13):2253-60.
Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. (II)



日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PS0-1



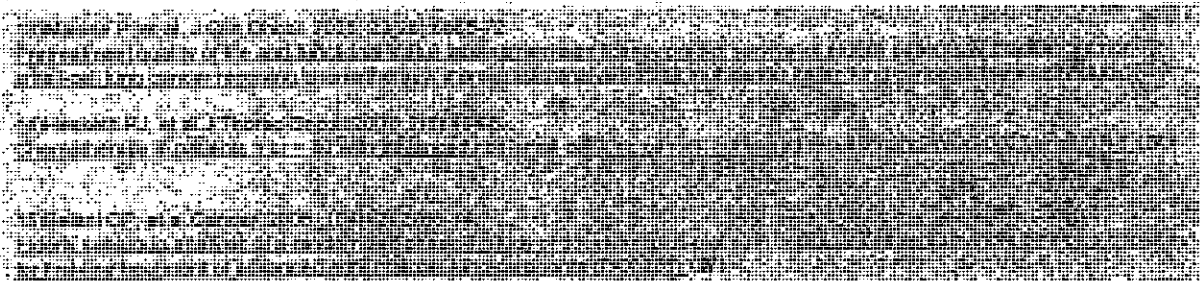
日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療:高齢者

- ①高齢者は暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない(A)
- ②PS0-1で臓器機能が維持されている高齢者に対してはプラチナ製剤併用療法も選択肢と考えられる(B)

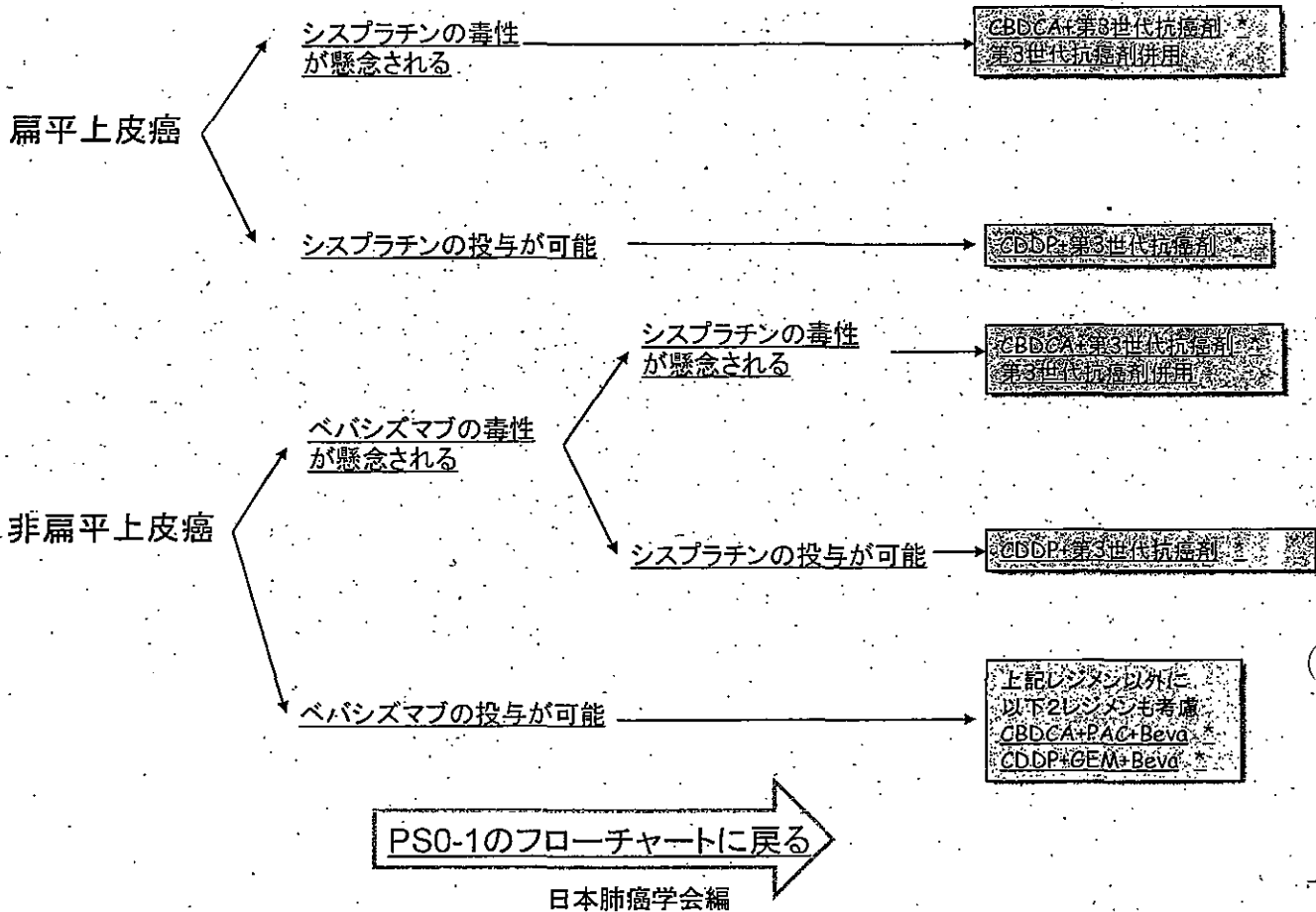
①初回化学療法の第Ⅲ相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上・以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた¹³⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している¹⁴⁾。

②Belaniらは第3世代抗癌剤とプラチナ製剤併用を行った第Ⅲ相試験の高齢者におけるサブセット解析を行い、年齢による治療効果の差は認めなかったが、高齢者ではGr 3-4の感染・発熱性好中球減少・肺障害が多かったとしている¹⁵⁾。



PS0-1のフローチャートに戻る

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PSO-1レジメン



進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PSO-1レジメン

- ①プラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用投与が推奨される(A)
- ②CDDPはCBDCAより効果が優れる可能性があるが、第3世代抗癌剤との組み合わせにおいて差はわずかであり、毒性も含めて選択する(A)
- ③第3世代抗癌剤併用(ノンプラチナレジメン)も選択肢の一つとなる(A)
- ④ペメトレキセドは非扁平上皮癌に対して使用することが推奨される(A)
- ⑤ベバシズマブは下配リスクのない非扁平上皮癌ではプラチナ製剤と第3世代抗癌剤の併用療法に追加することを検討する(A)

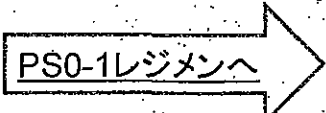
①Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗癌剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がRRで12%・1年生存率が6%優ると報告した²⁾。Oheらは、日本人において、4種類の第3世代抗癌剤とプラチナ製剤併用の第Ⅲ相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった¹⁶⁾。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

②CDDPとCBDCAの比較について、Ardizzoniらのメタ・アナリシスではCDDP併用がRRにおいて優るものの(30% vs 24%, OR=1.37, p<0.001)、OS・1年生存率は同等であった(9.1カ月 vs 8.4カ月, 37% vs 34%, p=0.1)としている¹⁷⁾。しかし併用の組み合わせを第3世代抗癌剤に限定した場合、CDDP併用においてOSで有意差を認めた(CDDPに対するCBDCAのHR: 1.11)。一方、Jiangらのメタ・アナリシスでは併用の組み合わせを限らない場合と第3世代抗癌剤に限定した場合どちらにおいても1年生存率は同等であったとしている¹⁸⁾。毒性については、CDDP併用では消化器毒性・腎毒性が強く、CBDCA併用でPII減少が多かった。

③Pujolらは第3世代抗癌剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用との比較を第Ⅲ相試験に限定して抽出し、メタ・アナリシスを行った¹⁹⁾。プラチナ製剤併用はRRで13%・1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めないという結果であった。

一方D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るものの、第3世代抗癌剤併用レジメンに限定して比較した場合、RRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率において5%の差が有意差なしにまで低下する、という結果であった²⁰⁾。毒性に関しては血液毒性・消化器症状・腎毒性が増加するものの発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。

BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PAC、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第Ⅲ相試験のメタ・アナリシスを行い²¹⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。



④ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第Ⅲ相試験を行い、全体では同等の効果であったが、組織型による差が認められた(非扁平上皮癌においてはCDDP+PEMでOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月, HR 0.81, p=0.0011)を認め、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群で劣っていた²²⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第Ⅲ相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている²³⁾。

⑤ペバシズマブはCDDP+GEMとの併用においてPFS延長(6.5カ月 vs 6.1カ月, HR 0.82, p=0.03)²⁴⁾を、CBDCA+PACとの併用(E4599試験)においてOS延長(12.3カ月 vs 10.3カ月, HR 0.79, p=0.003)、PFS延長(6.2カ月 vs 4.5カ月, HR 0.66, p<0.001)を示している²⁵⁾。一方、これらに先立つ第Ⅱ相試験においてGr3以上の肺出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるもの、脳転移を有するものなどが高リスク群と考えられており、ペバシズマブの投与に際してはその適応を十分に検討する必要がある²⁶⁾。

またE4599試験にける高齢者のサブセット解析において、効果の上乗せは認められず、若年に比してGr 3-5の好中球減少・出血・蛋白尿が多かったことから、70歳以上の高齢者については慎重に使用することが望ましい²⁷⁾。

2) Bagstrom MQ, et al. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(9):845-53.

Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. (I)

16) Ohe Y, et al. *Ann Oncol.* 2007; 18(2):317-23.

Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. (II)

17) Ardizzone A, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11):847-57.

Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual-patient data meta-analysis. (I)

18) Jiang J, et al. *Lung Cancer.* 2007; 57(3):348-58.

A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. (I)

PS0-1レジメンへ

日本肺癌学会編

続く

-25-

19) Pujol JL, et al. *Lung Cancer.* 2006; 51(3):335-45.

Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. (I)

20) D'Addario G, et al. *J Clin Oncol.* 2005; 23(13):2926-36.

Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. (I)

21) Barlési F, et al. *Lung Cancer.* 2005; 49(3):289-98.

Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials. (I)

22) Scagliotti GV, et al. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21):3543-51.

Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. (II)

23) Scagliotti G, et al. *Oncologist.* 2009; 14(3):253-63.

The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. (I)

24) Reck M, et al. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8):1227-34.

Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. (II)

25) Sandler A, et al. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2542-50.

Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. (II)

26) Sandler AB, et al. *J Clin Oncol.* 2009; 27(9):1405-12.

Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab. (I)

27) Ramalingam SS, et al. *J Clin Oncol.* 2008; 26(1):60-5.

Outcomes for elderly, advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. (IV)

PS0-1レジメンへ

日本肺癌学会編

-26-

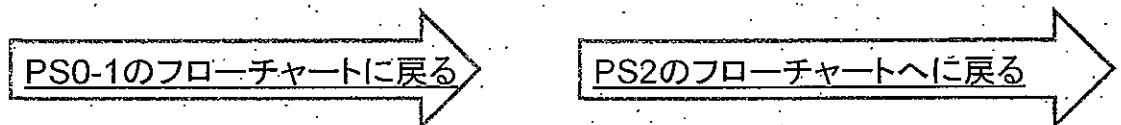
進行期非小細胞肺癌の初回治療: 単剤治療

併用治療の毒性が懸念されるものに対しては第3世代抗癌単剤でも予後延長が期待できる(A)

Baggstromらのメタ・アナリシスによると、第3世代抗癌剤単剤治療はBSCに比して1年生存率を7%改善しており、第2世代抗癌剤とプラチナ製剤の併用と比較してもOSは同等であった²⁾。これまで高齢者に対してBSCに対するVNRの有効性やVNRに対してGEMが同様に有効であることが示されている^{28,29)}。またKudohらは高齢者に対するDTXとVNRの第Ⅲ相試験を行い、有意差には至らなかったもののDTXが明らかなOS延長効果を示した(14.3カ月 vs 9.9カ月, HR 0.78, p=0.138)³⁰⁾。

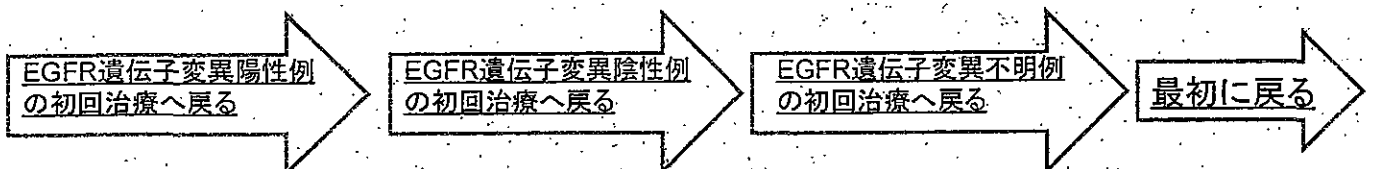
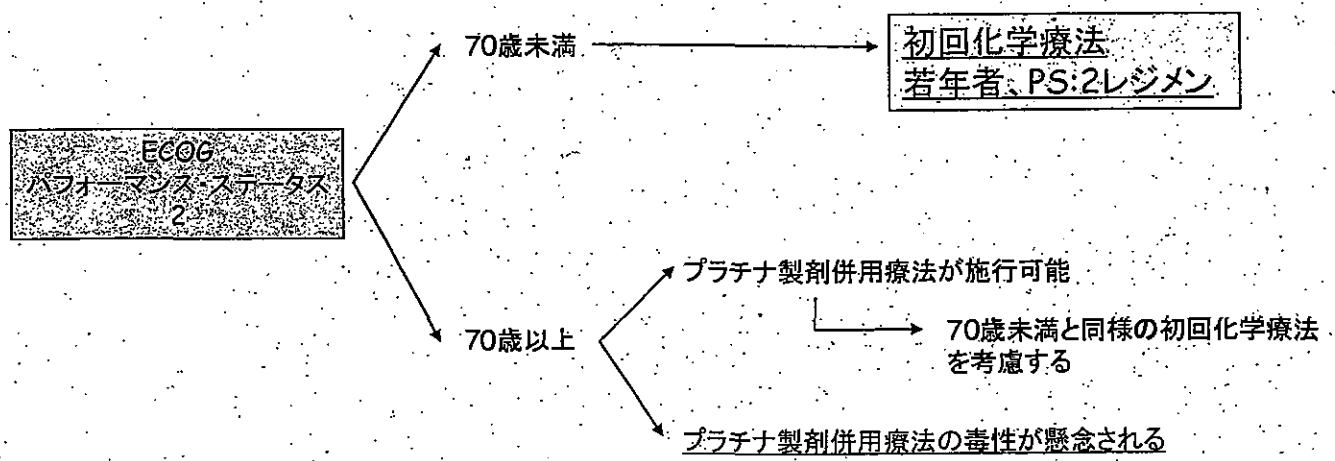
高齢者においては、第3世代抗癌剤同士の併用療法(ノンプラチナレジメン)は、それら単剤と比較して、有意な生存期間の延長などが認められないため²⁹⁾、高齢者でプラチナ製剤の毒性が懸念される症例に対しては、第3世代抗癌剤同士の併用療法ではなく、それら単剤での治療が推奨される。

2) Baggstrom MQ, et al. J Thorac Oncol. 2007; 2(9):845-53.
 Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis (CF)
 28) J Natl Cancer Inst. 1999; 91(1):66-72.
 Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. (II)
 29) Gridelli C, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(5):362-72.
 Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. (II)
 30) Kudoh S, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(22):3657-63.
 Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). (II)



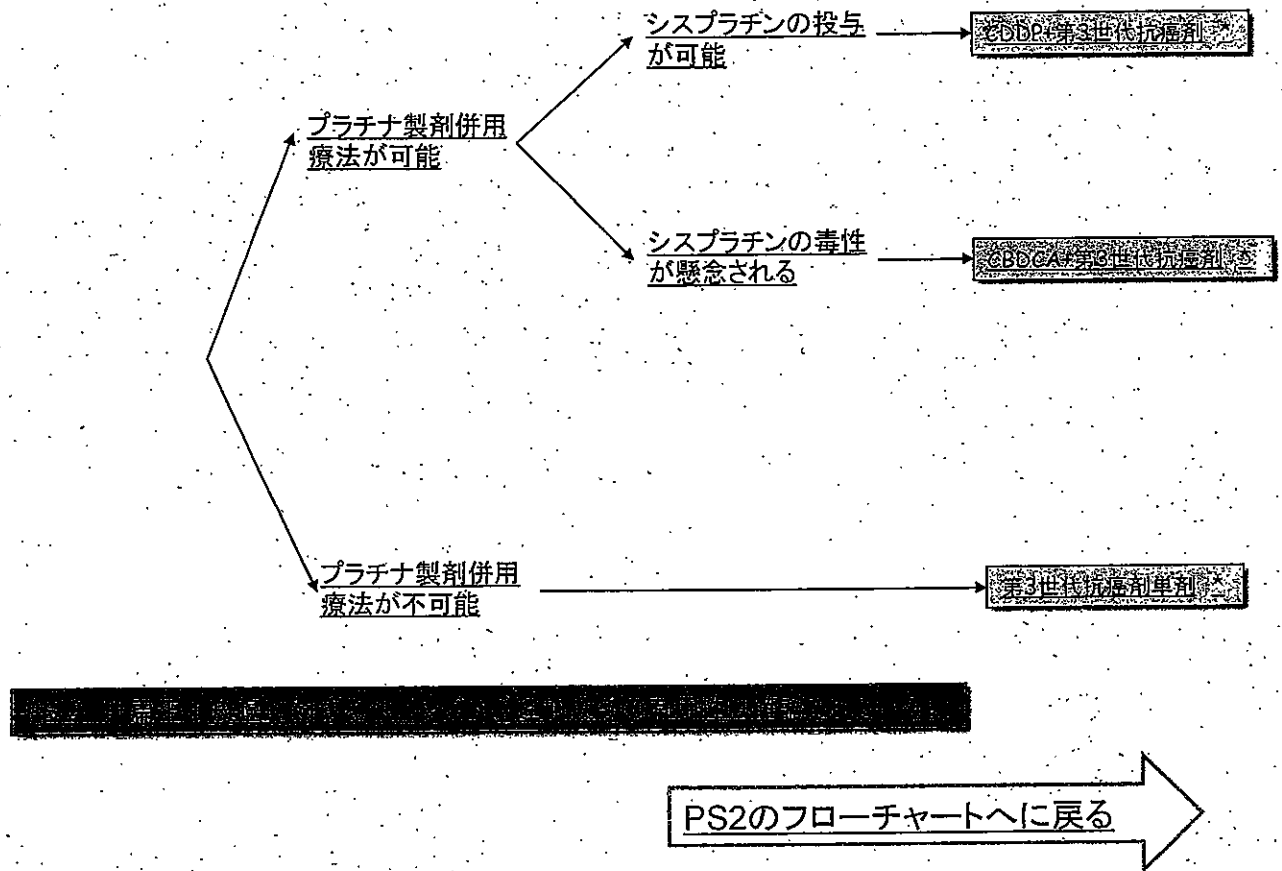
日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療: PS 2



日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療 若年者、PS 2レジメン



日本肺癌学会編

進行期非小細胞肺癌の初回治療 若年者、PS 2レジメン

- ①毒性が耐用可能と思われるPS2患者に対してはプラチナ製剤併用を検討する(B)
- ②PS2に対する第3世代抗癌剤併用のエビデンスは乏しいため、プラチナ製剤併用療法の毒性が懸念されるPS2患者に対しては第3世代抗癌剤単剤が推奨される(A)

①CALGB9730試験においてPS2患者のサブセット解析が報告されている³¹⁾。CBDCA+PACはPACに対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。E1599試験ではPS2に対するCBDCA+PACとCCDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9カ月と良好であり、毒性に関しても認容可能と考えられた³²⁾。KosmidisらはGEM単剤に対するCBDCA+GEMの比較を行い、有意差は認めなかったもののOS(4.8カ月 vs 6.7カ月, p=0.49)・PFS(2.98カ月 vs 4.07カ月, p=0.36)の延長傾向を示している³³⁾。
併用群の多くで通常より減量したレジメンが用いられていることや、併用による毒性の増強が報告されていることに注意する必要があるものの、毒性が耐用可能なものに対してはプラチナ製剤併用によってOSもしくはPFSの延長が期待できる結果が示されている。

②PS2に対する第3世代抗癌剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第II相試験を行ったが、約35%を占めたPS2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9 vs 3.8カ月, p=0.62)、毒性が増強していた³⁴⁾。
LeongらはPS不良患者もしくは高齢者を対照とした第II相試験を行い、GEM・VNR・DTXの3群間で効果・QOL・毒性はいずれもほぼ同等であり、OSは5-6カ月と良好な結果であった³⁵⁾。

PS2レジメンへ

続く

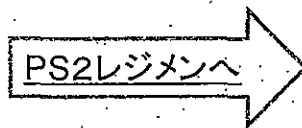
31) Lilenbaum R, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(1):190-6.
 Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B study 9730. (II)

32) Langer C, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(4):418-23.
 Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. (II)

33) Kosmidis PA, et al. J Thorac Oncol. 2007; 2(2):135-40.
 Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. (III)

34) Hainsworth JD, et al. Cancer. 2007; 110(9):2027-34.
 Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. (II)

35) Leong SS, et al. J Thorac Oncol. 2007; 2(3):230-6.
 A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. (II)



日本肺癌学会編

CDDP 75mg/m², on day1
 PEM 500mg/m², on day1

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
 DTX 60mg/m², on day1

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
 GEM 1000mg/m², on day1,8

q3w

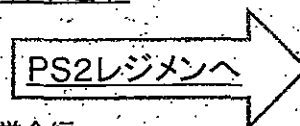
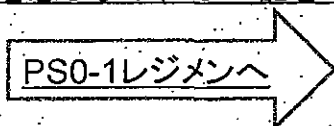
CDDP 80mg/m², on day1
 VNR 25mg/m², on day1,8

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
 CPT-11 60mg/m², on day1,8,15

q4w

増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す



日本肺癌学会編

CBDCA(AUC=6),day1
PAC 200mg/m²,day1

q3w

CBDCA(AUC=5),day1
GEM 1000mg/m²,day1,8

q3w

増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す



日本肺癌学会編

-33-

①プラチナ製剤を含む1次治療の投与期間は6コース以下とすることが望ましい(A)
②1次治療終了後、増悪を確認することなくレジメンの一部もしくは他の薬剤を維持療法として投与することの有効性は明確ではない(C)、ただしペバシズマブについてはプラチナ併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する(A)

①Plessenら、Parkらは第3世代抗癌剤とプラチナ製剤との併用について、3コースもしくは4コースを6コースと比較し、いずれにおいても1年生存率やOSは同等で毒性は前者が軽いと報告した^{36,37)}。一方、非扁平上皮癌に対するCDDP+PEMの優越性が示された、CDDP+GEMとの第3相試験においてCDDP+PEM群の投与中央値は5コースであった²²⁾。

②2剤併用治療後の維持療法も含めたメタ・アナリシスをLimaら、Soonらが報告している。両報告とも、長期投与によってPFSの延長は認めるものの(両報告ともHR 0.75, p<0.0001)、Limaらの報告では、OSへの寄与は認められなかった(HR 0.78, p=0.96)^{38,39)}。Soonらのメタ・アナリシスでは、維持療法を行うことでOSは有意差に延長していた(HR 0.92, p<0.03)が、その差はわずかであり、毒性の増強とQOLの低下を伴っていた³⁹⁾。

維持療法に関しては、2次療法以降の化学療法の実施程度などの医療環境の差も考慮する必要があり、現時点では、我が国においては、推奨に足るだけのエビデンスが十分とは言えない。ただしペバシズマブについてはプラチナ併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続することで有効性が確認されている^{24,25)}。

36) von Plessen C, et al. Br J Cancer. 2006; 95(8):966-73
Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. (II)

37) Park JO, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(33):5233-9
Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. (II)

22) Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008; 26(21):3543-51
Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. (II)



日本肺癌学会編

-34-

38) Lima SN, et al. Eur J Of Cancer. 2009; 45:601-607.
Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. (I)

39) Soon YY, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(20):3277-83.
Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. (I)

24) Reck M, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(6):1227-34.
Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. (II)

25) Sandler A, et al. N. Engl J. Med. 2006; 355(24):2542-50.
Paclitaxel, carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. (II)



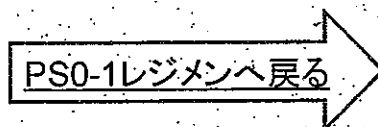
日本肺癌学会編

CBDCA(AUC=6), on day1
 PAC 200mg/m², on day1
 Bevacizumab 15mg/kg, on day1

q3w

CDDP 80mg/m², on day1
 GEM 1000mg/m², on day1
 Bevacizumab 15mg/kg, on day1

q3w



DTX 60mg/m², on day1

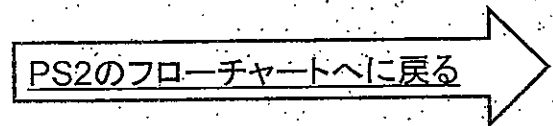
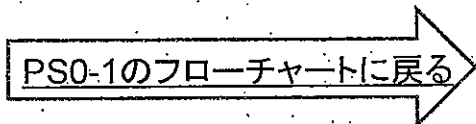
q3w

GEM 1000mg/m², on day1,8,15

q4w

VNR 25mg/m², on day1,8

q3w



日本肺癌学会編

-37-

終了



日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン

Stage IV非小細胞肺がんの2次治療以降

2010年10月

日本肺癌学会編

-39-

推奨グレードとエビデンスレベルの決定方法

推奨グレード

- A 行うよう強く勧められる
- B 行うよう勧められる
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
- D 行わないよう勧められる

エビデンスレベル

- I メタアナリシス
- II 一つ以上のRCT
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホートやcase-control
- V 症例報告
- VI 個人的な意見

推奨グレードの決め方

- 1 エビデンスレベル
- 2 エビデンスの数の大きさと結論のばらつき
- 3 臨床的有効性の大きさ
- 4 臨床上の適用性
- 5 害やコストに関するエビデンス

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy

Limitation:

期間: 2004/12/1-2009/8/31

言語: English

文献: Clinical Trial, Meta Analysis, Randomised Control Trial

1253編

- ・メタ・アナリシス、第Ⅲ相試験、無作為比較第Ⅱ相試験を抽出
- ・review article、もしくは検索時点で日本における未承認薬を用いた試験は除外
- ・治療リスクに関する重要な文献は上記条件でも採用
- ・上記期間以前のもので、今回の改訂でも必要と判断したものは引き続き採用

54編

最終的に31編を採用

日本肺癌学会編

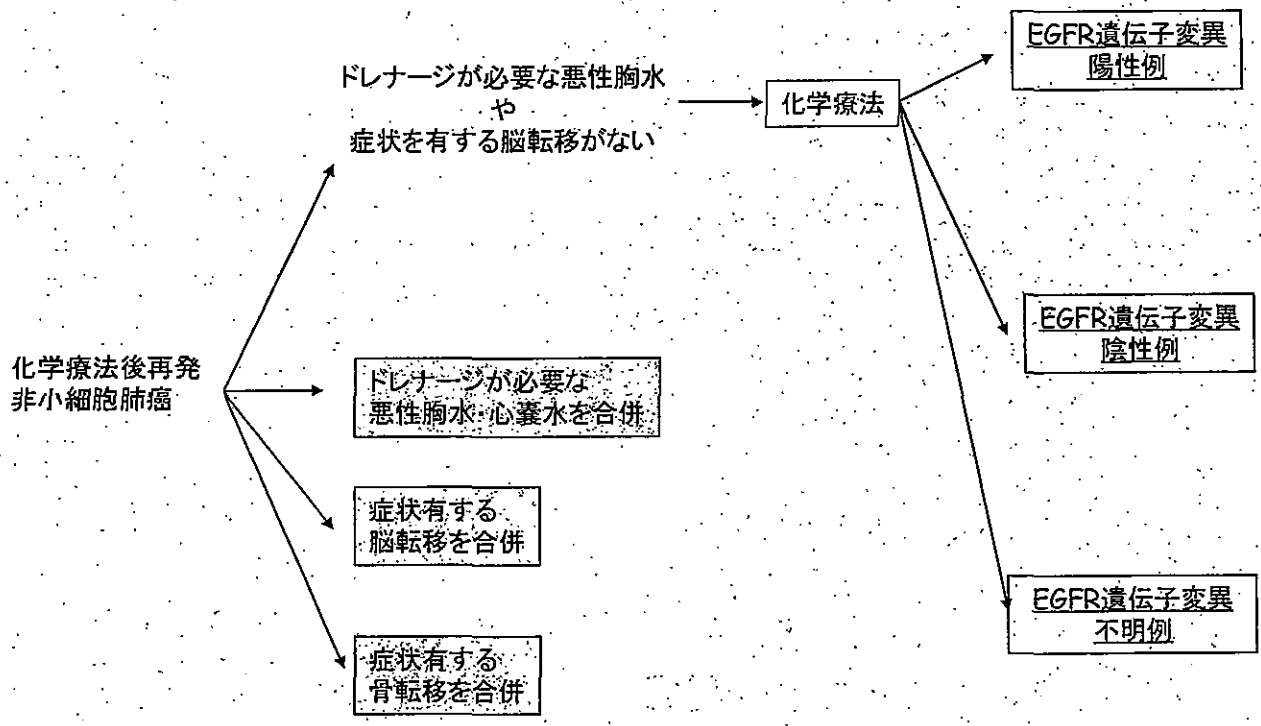
-41-

本文中に用いた略語及び用語の解説

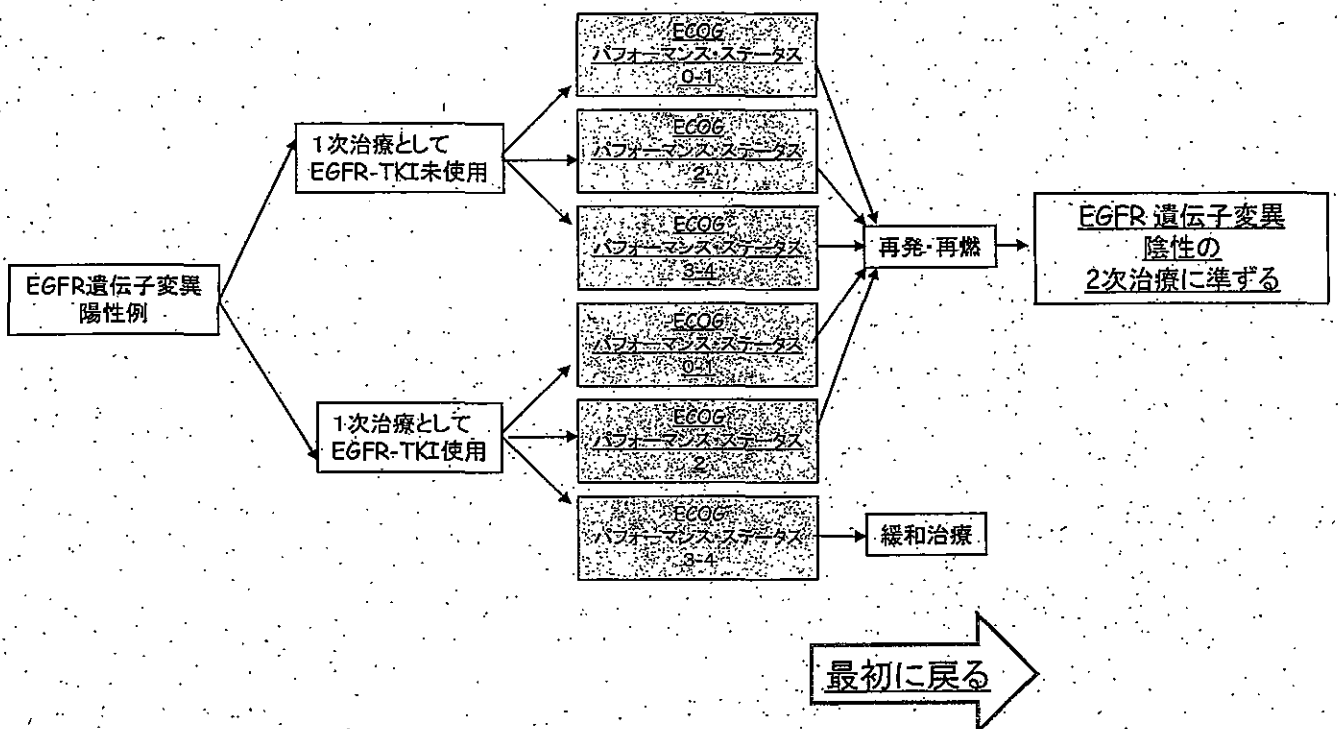
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	塩酸イリノテカン
DTX	ドセタキセル
EGFR-TKI	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
GEM	ゲムシタビン
PTX	パクリタキセル
PEM	ペメトレキセド
VNR	ビノレルビン
IFM	イホスファミド
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称

BSC, best supportive care	緩和治療
EGFR, epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
OS, overall survival	全生存期間
PFS, progression free survival	無増悪生存期間
QOL, quality of life	生活の質
PS, performance status	一般状態
RR, response rate	奏効率
TTP, time to progression	無増悪期間

再発・増悪後非小細胞肺癌の治療



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の2次治療以降



EGFR-TKI の投与を行うよう勧められる(A)

① gefitinib

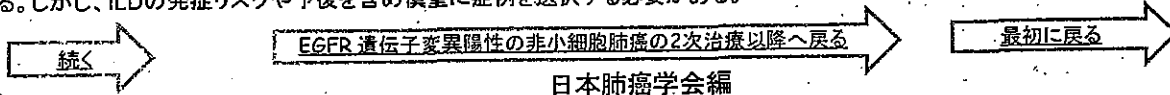
1) 2次治療以降の gefitinib の有効性を検討した3本の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告されている。

- i) PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にした gefitinib と placebo の無作為化比較第Ⅲ相試験であるISEL試験において、RRでは gefitinib 群が有意に優れていた(8% vs 1%)ものの、主要評価項目であるMST、また1年生存率は、それぞれ gefitinib 群で5.6ヶ月、27%であり、placebo 群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった(p<0.087)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月, p=0.012)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5ヶ月, p=0.01)では、 gefitinib の延命効果を認めた¹⁾。
- ii) 日本で行われたPS0-2の2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にした gefitinib と DTX の無作為化比較第Ⅲ相試験であるV15-32試験において、RRでは gefitinib 群が有意に優れていた(22.5% vs 12.8%)ものの、PFS、病勢制御率、症状改善は両群類似し、更に主要評価項目であるMSTはそれぞれ11.5ヶ月、14.0ヶ月でありHRは1.12[95%信頼区間0.89-1.40]で、DTXに対する非劣性が証明できなかった。サブグループ解析においてもOSとPFSにおける性別、組織型、喫煙歴などの主要項目で有意差を認めなかった²⁾。
- iii) 欧米とアジアの24カ国で行われたPS0-2のプラチナ製剤無効2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にした gefitinib と DTX の無作為化比較第Ⅲ相試験であるINTEREST試験において、RR、PFSで両群間に有意差を認めなかったが、主要評価項目であるOSは7.6ヶ月と8.0ヶ月でありHR比1.020[95%信頼区間0.905-1.150]で、設定上限の1.154を超えないためDTXに対する非劣性が証明された。バイオマーカーによるサブグループ解析では、EGFR 遺伝子変異の有無によりPFSで差を認めるも、OSでは差を認めなかった³⁾。

2) EGFR 遺伝子変異のある症例における解析

- i) 2006年に発表された、日本における5つの gefitinib の第Ⅱ相試験のEGFR 遺伝子変異のある症例101例を対象にした解析結果において、EGFR 遺伝子変異のある症例の奏効率が80.8%であり、タイプ別にはExon19 deletionが80.3%、L858Rが81.8%であると報告された⁴⁾。
 - ii) 2009年に発表された日本における7つの gefitinib の第Ⅱ相試験のEGFR 遺伝子変異のある症例148例の解析では、奏効率が76.8%、PFSが9.7ヶ月、OSが24.3ヶ月と報告された⁵⁾。
- 一方で、EGFR-TKIである gefitinib による急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

Gefitinib は、第3相試験にて標準的2次治療薬であるDTXと非劣性が証明された報告があり、EGFR 遺伝子解析においてもレトロスペクティブあるいはサブグループ解析ではあるが、変異例の有効性が高いことが示されている。また、標準的ファーストライン化学療法と交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮し、Gefitinib を使用することは妥当であると考えられる。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



日本肺癌学会編

② erlotinib

1) 2次治療以降の erlotinib の有効性を検討した無作為化比較第Ⅲ相試験と本邦での第Ⅱ相試験が報告されている。

- i) PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人を erlotinib 群と Placebo 群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験 BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%(p<0.001)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月(p<0.001)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月(p<0.001)でいずれも erlotinib 群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた。また、遺伝子解析のサブグループ解析で多変量解析では、奏効率に関してはEGFR 発現が関連し、生存期間延長に関してはEGFR 発現、EGFR コピー数、EGFR 変異のいずれの影響も受けなかったと報告された⁸⁾。
- ii) PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された⁹⁾。

2) EGFR 遺伝子変異ある症例における解析

1次治療(113人)もしくは2次治療以降(104人)の EGFR 遺伝子変異のある症例217例(ex19:135例/L858R:82例)を対象に erlotinib を投与したプロスペクティブ試験では、RRが70.6%、PFSが14ヶ月、OSが27ヶ月であったと報告された¹⁰⁾。

一方で、EGFR-TKIである gefitinib による急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

erlotinib は、第Ⅲ相試験にて有効性が証明され、EGFR 遺伝子解析においても変異症例の有効性が高いことが示されていたため、erlotinib を使用することは妥当であると考えられる。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。

1) Thatcher N, et al. Lancet 2005; 366: 1527-37.
 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). (II)

2) Maruyama R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4244-52.
 Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)

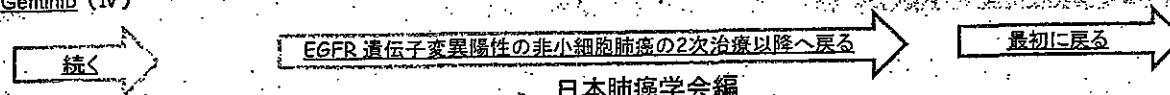
3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18.
 Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. (III)

4) Daniel B. Costa, et al. Lung Cancer 2007; 58: 95-103.
 Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small-cell lung cancers. (IV)

5) Morita S, et al. Clin Cancer Res 2009; 15(13): 4493-98.
 Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. (IV)

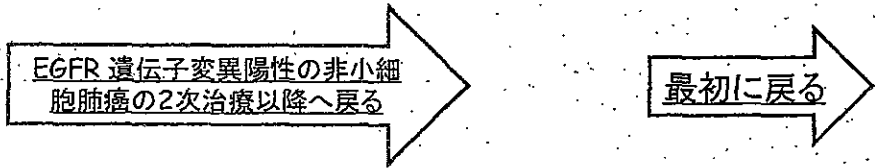
6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
 Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study. (IV)

7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
 Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib. (IV)



日本肺癌学会編

8) Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005; 353: 123-32. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)
 9) Kubota K, et al. J Thorac Oncol; 2008; 3: 1436-45. Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. (III)
 10) Rosell R, et al. N Engl J Med 2009; 361: 958-67. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. (III)



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用例の2次治療:PS2

EGFR-TKI の投与を行うよう勧められる(A)

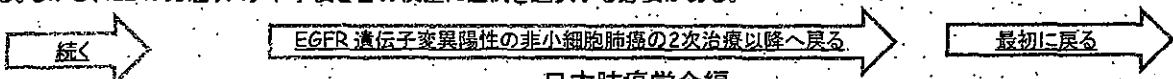
① gefitinib

- 1) 2次治療以降の gefitinib の有効性を検討した3本の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告されている。
 - i) PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にした gefitinib と placebo の無作為化比較第Ⅲ相試験である ISEL 試験において、RR では gefitinib 群が有意に優れていた(8% vs 1%)ものの、主要評価項目である MST、また1年生存率は、それぞれ gefitinib 群で5.6ヶ月、27%であり、placebo 群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった($p < 0.087$)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月, $p = 0.012$)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5ヶ月, $p = 0.01$)では、 gefitinib の延命効果を認めた¹⁾。
 - ii) 日本で行われた PS0-2 の2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にした gefitinib と DTX の無作為化比較第Ⅲ相試験である V15-32 試験において、RR では gefitinib 群が有意に優れていた(22.5% vs 12.8%)ものの、PFS、病勢制御率、症状改善は両群類似し、更に主要評価項目である MST はそれぞれ11.5ヶ月、14.0ヶ月であり HR は1.12[95%信頼区間0.89-1.40]で、DTX に対する非劣性が証明できなかった。サブグループ解析においても OS と PFS における性別、組織型、喫煙歴などの主要項目で有意差を認めなかった²⁾。
 - iii) 欧米とアジアの24カ国で行われた PS0-2 のプラチナ製剤無効2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にした gefitinib と DTX の無作為化比較第Ⅲ相試験である INTEREST 試験において、RR、PFS で両群間に有意差を認めなかったが、主要評価項目である OS は7.6ヶ月と8.0ヶ月であり HR 比1.020[95%信頼区間0.905-1.150]で、設定上限の1.154を超えないため DTX に対する非劣性が証明された。バイオマーカーによるサブグループ解析では、EGFR 遺伝子変異の有無により PFS で差を認めるも、OS では差を認めなかった³⁾。

2) EGFR 遺伝子変異のある症例における解析

- i) 2006年に発表された、日本における5つの gefitinib の第Ⅱ相試験の EGFR 遺伝子変異のある症例101例を対象にした解析結果において、EGFR 遺伝子変異のある症例の奏効率が80.8%であり、タイプ別には Exon19 deletion が80.3%、L858R が81.8%であると報告された⁴⁾。
 - ii) 2009年に発表された日本における7つの gefitinib の第Ⅱ相試験の EGFR 遺伝子変異のある症例148例の解析では、奏効率が76.8%、PFS が9.7ヶ月、OS が24.3ヶ月と報告された⁵⁾。
- 一方で、EGFR-TKI である gefitinib による急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

Gefitinib は、第3相試験にて標準的2次治療薬である DTX と非劣性が証明された報告があり、EGFR 遺伝子解析においてもレトロスペクティブあるいはサブグループ解析ではあるが、変異例の有効性が高いことが示されている。また、標準的ファーストライン化学療法と交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮し、Gefitinib を使用することは妥当であると考えられる。しかし、ILD の発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



②erlotinib

- 1) 2次治療以降のerlotinibの有効性を検討した無作為化比較第Ⅲ相試験と本邦での第Ⅱ相試験が報告されている。
- i) P0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をerlotinib群とPlacebo群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験。BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%($p<0.001$)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月($p<0.001$)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月($p<0.001$)でいずれもerlotinib群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた。また、遺伝子解析のサブグループ解析で多変量解析では、奏効率に関してはEGFR発現が関連し、生存期間延長に関してはEGFR発現、EGFRコピー数、EGFR変異のいずれの影響も受けなかったと報告された⁶⁾。
 - ii) P0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された⁹⁾。

2) EGFR 遺伝子変異ある症例における解析

1次治療(113人)もしくは2次治療以降(104人)のEGFR遺伝子変異のある症例217例(ex19:135例/L858R:82例)を対象にerlotinibを投与したプロスペクティブ試験では、RRが70.6%、PFSが14ヶ月、OSが27ヶ月であったと報告された¹⁰⁾。一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。erlotinibは、第Ⅲ相試験にて有効性が証明され、EGFR遺伝子解析においても変異症例の有効性が高いことが示されていたため、erlotinibを使用することは妥当であると考えられる。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。

1) Thatcher N, et al. Lancet 2005; 366: 1527-37.
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) (II)

2) Maruyama R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4244-52.
Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (II)

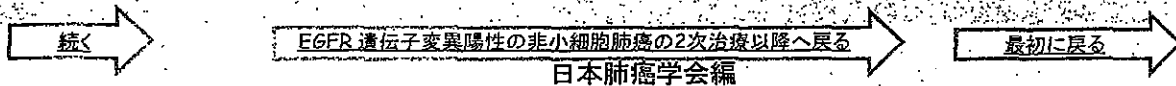
3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial (II)

4) Daniel B, Costa, et al. Lung Cancer 2007; 58: 95-103
Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers (IV)

5) Morita S, et al. Clin Cancer Res 2009; 15(13): 4493-98.
Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutations (IV)

6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study (IV)

7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)



8) Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005; 353:123-32.
Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (II)

9) Kubota K, et al. J Thorac Oncol 2008; 3: 1439-45.
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study (III)

10) Rosell R, et al. N Engl J Med 2009; 361: 958-67.
Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer (III)



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用例の2次治療: PS3-4

Gefitinibの投与を考慮する (B)

がPS不良は間質性肺障害発症の危険因子であり、リスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)

PS3-4に関しては細胞障害性抗癌剤治療の適応が無く、これまで症状緩和を施行してきた。また、2次治療におけるgefitinibの有効性を示したINTEREST試験もPS0-2を対象としている。しかし、1次治療ではあるが日本人を対象にEGFR遺伝子変異のあるPS3-4が大多数を占める予後不良群にgefitinib投与を行った第II相試験において、79%の患者にPSの改善を認め、RR66%、OS17.8ヶ月、PFS6.5ヶ月と報告されている¹¹⁾。

一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告され、PS不良は、EGFR-TKIによるILD発症の危険因子として知られている⁶⁻⁷⁾。

標準的ファーストライン化学療法と交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績も踏まえ、EGFR 遺伝子変異のある非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用のPS3-4の2次治療においてgefitinibの投与を考慮する。しかし、ILDの発症リスクを含め慎重に症例を選択する必要がある。

6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(12):1348-57.

Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study. (IV)

7) Ando M, et al. J Clin Oncol. 2006; 24:2549-56.

Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib. (IV)

11) Inoue A, et al. J Clin Oncol. 2009; 27 (9): 1394-1400.

First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. (III)

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の2次治療以降へ戻る

最初に戻る

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI使用の2次治療: PS0-1

進行期非小細胞肺癌の初回治療: PS0-1で推奨されるレジメンが、推奨される(B)

標準的ファーストライン化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮する。

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の2次治療以降へ戻る

最初に戻る

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の1次治療EGFR-TKI使用の2次治療:PS2

進行期非小細胞肺癌の初回治療として標準的レジメンが、推奨される(B)

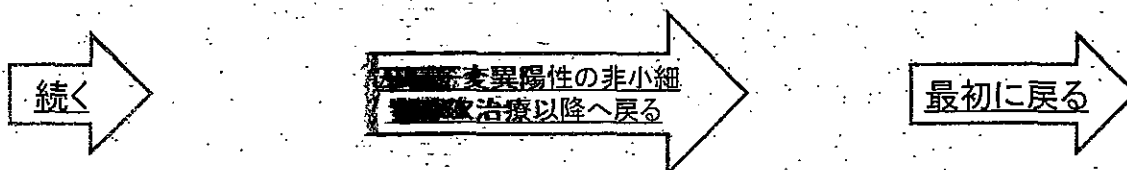
標準的ファーストライン化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮する。



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の3次治療:PS0-1

EGFR 遺伝子変異陰性か不明な非小細胞肺癌治療を行なうよう勧められる(B)

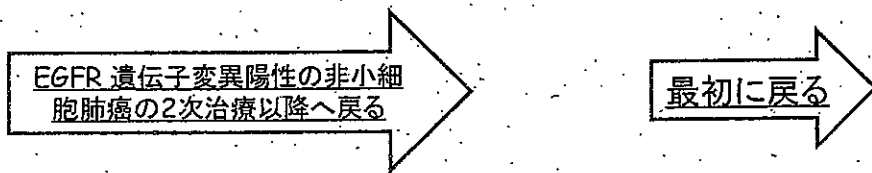
EGFR 遺伝子感受性異常が無いか不明な非小細胞肺癌の2次治療化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、EGFR 遺伝子感受性異常が不明な非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法の治療成績を考慮する。



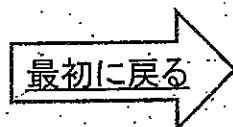
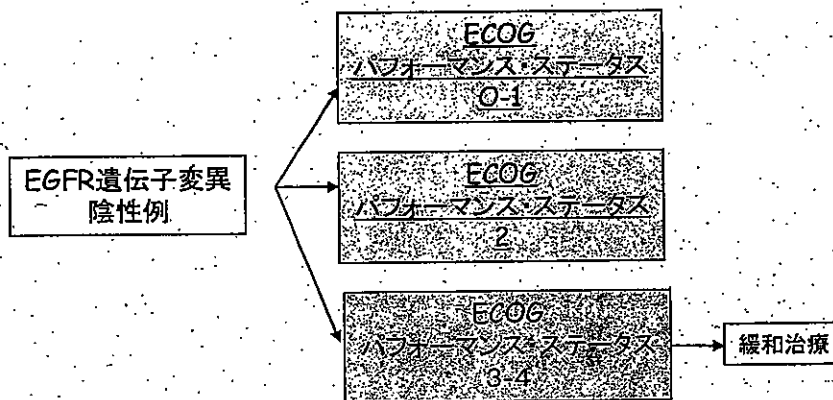
EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の3次治療-PS2

EGFR 遺伝子変異陰性が不明非小細胞肺癌の2次治療を行なうよう勧められる(B)

EGFR 遺伝子感受性異常が無い不明非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、EGFR 遺伝子感受性異常が無い不明非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法の治療成績を考慮する。



EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療



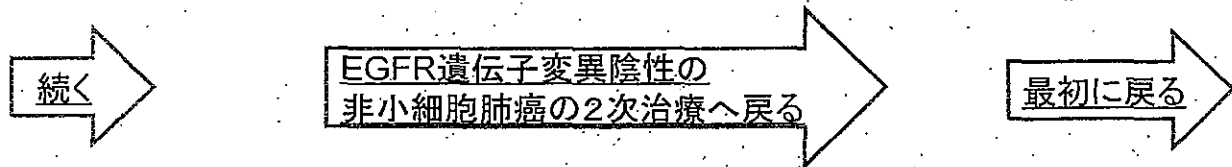
EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療:PS0-1

- ①プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ②非扁平上皮癌患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ③erlotinib 150mg/body dailyを行うよう勧められる(B)
がリスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)
- ④DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑤2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)

①DTX

プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたDTXの第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはDTX(100mg/m² or 75mg/m²) vs VNR or IFMの比較試験でMSTでは有意差を認めないもDTX75mg/m²群でコントロール群と比較してRR、26週PFS率、1年生存率の有意な改善を認めた¹²⁾。また、DTX(100mg/m² or 75mg/m²)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、DTX75mg/m²、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でDTX群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた¹³⁾。いずれの試験においても、DTX75mg/m²群が最も治療成績が優れており、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞癌の化学療法としてはDTX75mg/m²の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m²であるが、本邦で行われたこの用量における第Ⅱ相試験でRR18.2%、MST7.8ヶ月と上記2つの第Ⅲ相試験のDTX75mg/m²と同等の効果を有する結果を報告した¹⁴⁾。

これらの結果よりプラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にはDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-57-

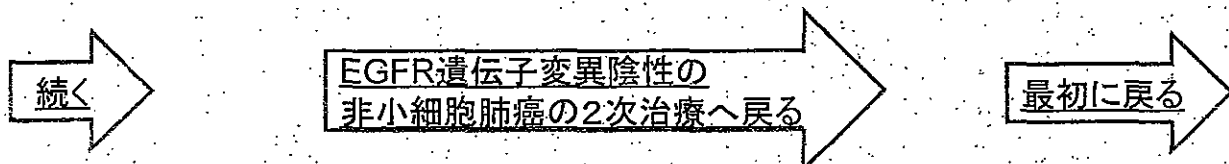
②PEM

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるPEM500mg/m²(3週毎)とDTX75mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告された。治療効果は、RR、MSTがPME群で9.1%、8.3ヶ月、DTX群で8.8%、7.9ヶ月であり主要評価項目であるMSTにて同等の効果が報告された。毒性に関しては、grade 3/4好中球減少、発熱性好中球減少、全Gradeの脱毛の発現率がDTX群に有意に高かった¹⁵⁾。

同試験を組織学的にレトロスペクティブに解析した結果、OSは、非扁平上皮癌でそれぞれ9.3ヶ月と8.0ヶ月でありHRは0.78[95%CI,0.61-1.00;p=0.047]であるのに対し、扁平上皮癌でそれぞれ6.2ヶ月と7.4ヶ月でありHRは1.56[95%CI,1.08-2.26;p=0.018]であり扁平上皮癌で有意差をもってDTX群で良好であった。また、PFSにおいても、非扁平上皮癌でそれぞれ3.1ヶ月と3.0ヶ月でHRは0.82[95%CI,0.66-1.02;p=0.076]と有意差を認めないも、扁平上皮癌でそれぞれ2.3ヶ月と2.7ヶ月でHRは1.40[95%CI,1.01-1.96;p=0.046]であり有意差をもってDTX群が良好であったと報告された¹⁶⁾。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と1000mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅱ相試験が行われ、用量による有意な効果と毒性の差を認めなかった¹⁷⁾。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と900mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m²群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m²群で4.3%、6.9ヶ月、2.8ヶ月と統計学的に有意差を認めず、Grade3/4の毒性は両群とも5%未満で900mg/m²群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された¹⁸⁾。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-58-

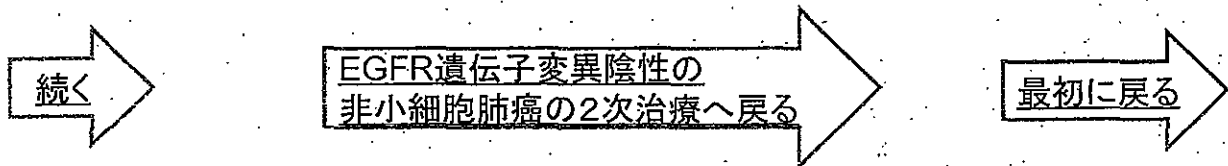
③erlotinib

PSO-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をerlotinib群とPlacebo群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%($p<0.001$)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月($p<0.001$)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月($p<0.001$)でいずれもerlotinib群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた。また、遺伝子解析のサブグループ解析で多変量解析では、奏効率に関してはEGFR発現が関連し、生存期間延長に関してはEGFR発現、EGFRコピー数、EGFR変異のいずれの影響も受けなかったと報告された⁹⁾。

PSO-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された。Logistic regression analysisを用いたRRの多変量解析では、非喫煙者と喫煙者で(OR:0.06[95%CI0.02-0.28; $p<0.001$])有意差をもって非喫煙者にRRが良好であった。また、Cox proportional hazards regression analysisを用いたOSの多変量解析では非喫煙者と喫煙者(HR:2.20[95%CI1.06-4.56; $p=0.035$])とPS(0か1以上)(HR:2.59[95%CI1.25-5.37; $p=0.011$])で非喫煙者とPS0で有意差を持ってOSが良好であると報告された⁹⁾。

一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

これらの結果よりEGFR mutation陰性もしくは不明のPSO-2の2次治療にerlotinib 150mg/body dailyを行うことは妥当である。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



日本肺癌学会編

-59-

④weekly DTX

2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST($p=0.2449$)、RR($p=0.43$)で有意差を認めず、Grade3/4の貧血、血小板減少、非血液毒性は有意差を認めないも、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)、発熱性好中球減少症($p<0.0001$)で有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁶⁾。しかし、国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²のweekly投与(1日1回35mg/m² Day1, 8, 15投与、4週毎に繰り返し)による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められたとの報告もある。

この結果より、DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

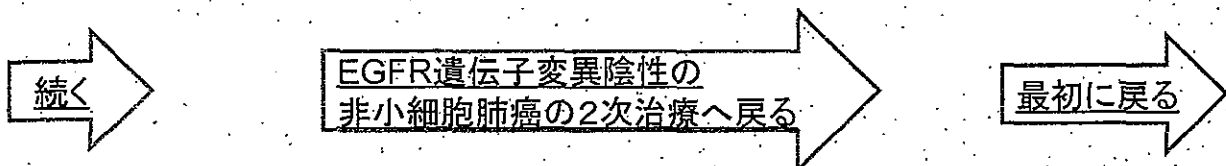
⑤併用療法

DTX単剤をコントロール群とした無作為化比較試験は3本報告されている。WachtersらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、16%と10%、7.3ヶ月と6.2ヶ月($p=0.49$)、18週/15週($p=0.42$)で有意差を認めず、併用療法で有効性の改善を認めなかった²⁷⁾。PectasidesらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、TTPにおいて、4.8ヶ月と5.6ヶ月($p=0.065$)で併用群に有意差を持って良好であるも、RR、MSTはそれぞれ、14%と20%($p=0.36$)、6.4ヶ月と6.5ヶ月($p=0.49$)で有意差を認めず、Grade3/4の血小板減少、Grade3/4の下痢はそれぞれ、6%と17%($p=0.04$)、2%と12%($p=0.05$)で有意差を持って併用群に多かった²⁸⁾。

SmitらのPEM単剤とPEM+CBDCA併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、OSはそれぞれ6%と17%、7.6ヶ月と8ヶ月で有意差を認めないも、主要評価項目であるPFSは、2.8ヶ月と4.2ヶ月($p=0.05$)で併用群に有意差を持って良好であった。安全性に関しては、Grade3/4血小板減少と好中球減少が有意差を持って併用群に多いと報告されたが、毒性は認容可能と考えられた²⁹⁾。

また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されており、日本で承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週($p=0.32$)で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週($p=0.0009$)で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%($p<0.001$)でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%($p=0.034$)で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった³⁰⁾。

これらの結果より、2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。



日本肺癌学会編

-60-

- 6) Kudoh S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer A Cohort and Nested Case-Control Study (IV)
- 7) Ando M, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)
- 8) Shepherd FA, et al. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 9) Kubota K, et al. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1439-45
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Phase II Study (III)
- 12) Frank V, et al. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12):2354-62.
Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. (II)
- 13) Frances A, et al. *Journal of Clin Oncol.* 2000; 18(10): 2095-2103
Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 14) Mukohara T, et al. *Cancer chemother Oncol* 2000; 48: 356-60
Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60mg/m²) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (IV)
- 15) Hanna N, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97.
Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy (II)
- 16) Scagliotti G, et al. *The Oncologist* 2009;14:253-263
The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies (II)
- 17) Ohe Y, et al. *Clin Cancer Res* 2008;14(13): July 1.
Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (II)
- 18) Cullen MH, et al. *Annals of Oncology* 2008; 19: 939-945;
A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (IV)

続く

EGFR遺伝子変異陰性の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-61-

- 19) Gervais R, et al. *Annals of Oncology* 2005; 16: 90-96.
Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (II)
- 20) Gridelli C, et al. *Br J Cancer* 2004; 91: 1996-2004
A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study (II)
- 21) Schuette W, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:8389-95.
Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel (II)
- 22) Camps C, et al. *Annals of Oncology* 2006; 17: 467-72,
Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial (II)
- 23) Chen Y-M, et al. *CHEST* 2006; 129:1031-38
A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 24) Lai C-L, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(12)700-06
Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)
- 25) Bria E, et al. *Cancer Treatment Reviews* 2006; 32, 583-87
Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Meta-analysis of randomized trials (I)
- 26) Maio MD, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1377-82.
Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)
- 27) Wachters FM, et al. *Br J Cancer* 2005; 92, 15-20
A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
- 28) Pectasides D, et al. *Annals of Oncology* 2005; 16: 294-99.
Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial (II)
- 29) Smit EF, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:2038-45.
Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 30) Maio MD, et al. *Clin Oncol* 2009; 27:1836-43.
Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)

EGFR遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-62-

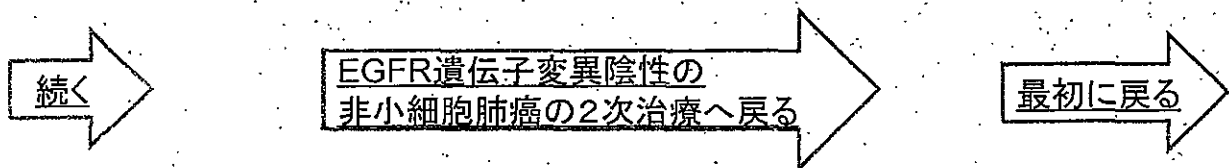
EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療 PS2

- ①プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ②非扁平上皮癌患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ③erlotinib 150mg/body dailyを行うよう勧められる(B)
がリスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)
- ④DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑤2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)

①DTX

プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたDTXの第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはDTX(100mg/m² or 75mg/m²) vs VNR or IFMの比較試験でMSTでは有意差を認めないもDTX75mg/m²群でコントロール群と比較してRR、26週PFS率、1年生存率の有意な改善を認めた¹²⁾。また、DTX(100mg/m² or 75mg/m²)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、DTX75mg/m²、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でDTX群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた¹³⁾。いずれの試験においても、DTX75mg/m²群が最も治療成績が優れており、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞肺癌の化学療法としてはDTX75mg/m²の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m²であるが、本邦で行われたこの用量における第Ⅱ相試験でRR18.2%、MST7.8ヶ月と上記2つの第Ⅲ相試験のDTX75mg/m²と同等の効果を有する結果を報告した¹⁴⁾。

これらの結果よりプラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にはDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-63-

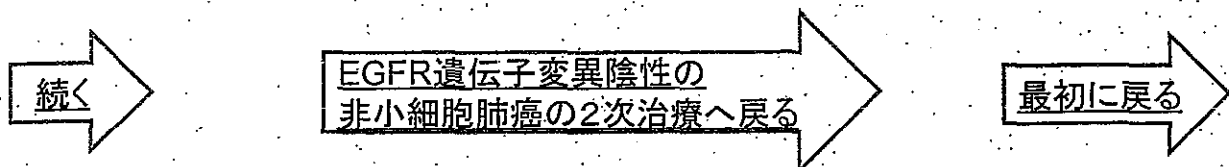
②PEM

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるPEM500mg/m²(3週毎)とDTX75mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告された。治療効果は、RR、MSTがPME群で9.1%、8.3ヶ月、DTX群で8.8%、7.9ヶ月であり主要評価項目であるMSTにて同等の効果が報告された。毒性に関しては、grade 3/4好中球減少、発熱性好中球減少、全Gradeの脱毛の発現率がDTX群に有意に高かった¹⁵⁾。

同試験を組織学的にレトロスペクティブに解析した結果、OSは、非扁平上皮癌でそれぞれ9.3ヶ月と8.0ヶ月でありHRは0.78[95%CI,0.61-1.00;p=0.047]であるのに対し、扁平上皮癌でそれぞれ6.2ヶ月と7.4ヶ月でありHRは1.56[95%CI,1.08-2.26;p=0.018]であり扁平上皮癌で有意差をもってDTX群で良好であった。また、PFSにおいても、非扁平上皮癌でそれぞれ3.1ヶ月と3.0ヶ月でHRは0.82[95%CI,0.66-1.02;p=0.076]と有意差を認めないも、扁平上皮癌でそれぞれ2.3ヶ月と2.7ヶ月でHRは1.40[95%CI,1.01-1.96;p=0.046]であり有意差をもってDTX群が良好であったと報告された¹⁶⁾。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と1000mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅱ相試験が行われ、用量による有意な効果と毒性の差を認めなかった¹⁷⁾。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と900mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m²群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m²群で4.3%、6.9ヶ月、2.8ヶ月と統計学的に有意差を認めず、Grade3/4の毒性は両群とも5%未満で900mg/m²群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された¹⁸⁾。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-64-

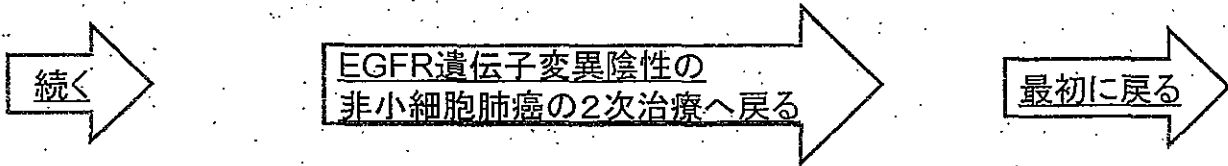
③erlotinib

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をerlotinib群とPlacebo群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%($p<0.001$)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月($p<0.001$)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月($p<0.001$)でいずれもerlotinib群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた⁹⁾。

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された。Logistic regression analysisを用いたRRの多変量解析では、非喫煙者と喫煙者で(OR:0.06[95%CI:0.02-0.28; $p<0.001$])有意差をもって非喫煙者にRRが良好であった。また、Cox proportional hazards regression analysisを用いたOSの多変量解析では非喫煙者と喫煙者(HR:2.20[95%CI:1.06-4.56; $p=0.035$])とPS(0か1以上)(HR:2.59[95%CI:1.25-5.37; $p=0.011$])で非喫煙者とPS0で有意差を持ってOSが良好であると報告された⁹⁾。

一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

これらの結果よりEGFR mutation陰性もしくは不明のPS0-2の2次治療にerlotinib 150mg/body dailyを行うことは妥当である。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



日本肺癌学会編

-65-

④weekly DTX

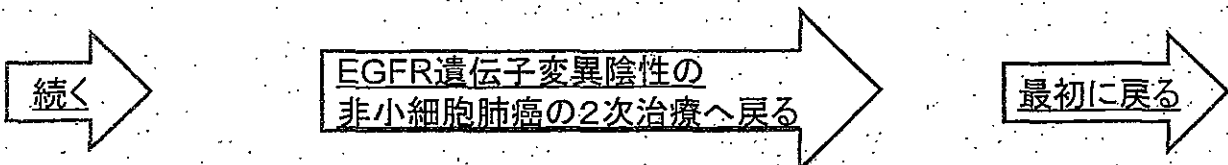
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST($p=0.2449$)、RR($p=0.43$)で有意差を認めず、Grade3/4の貧血、血小板減少、非血液毒性は有意差を認めないも、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)、発熱性好中球減少症($p<0.0001$)で有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁶⁾。しかし、国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²のweekly投与(1日1回35mg/m² Day1,8,15投与、4週毎に繰り返す)による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められたとの報告もある。

この結果より、DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

⑤併用療法

DTX単剤をコントロール群とした無作為化比較試験は3本報告されている。WachtersらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、16%と10%、7.3ヶ月と6.2ヶ月($p=0.49$)、18週/15週($p=0.42$)で有意差を認めず、併用療法で有効性の改善を認めなかった²⁷⁾。PectasidesらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、TTPにおいて、4.8ヶ月と5.8ヶ月($p=0.065$)で併用群に有意差を持って良好であるも、RR、MSTはそれぞれ、14%と20%($p=0.36$)、6.4ヶ月と6.5ヶ月($p=0.49$)で有意差を認めず、Grade3/4の血小板減少、Grade3/4の下痢はそれぞれ、6%と17%($p=0.04$)、2%と12%($p=0.05$)で有意差を持って併用群に多かった²⁸⁾。SmitらのPEM単剤とPEM+CBDC併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、OSはそれぞれ6%と17%、7.6ヶ月と8ヶ月で有意差を認めないも、主要評価項目であるPFSは、2.8ヶ月と4.2ヶ月($p=0.05$)で併用群に有意差を持って良好であった。安全性に関しては、Grade3/4血小板減少と好中球減少が有意差を持って併用群に多いと報告されたが、毒性は認容可能と考えられた²⁹⁾。また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されており、日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週($p=0.32$)で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週($p=0.0009$)で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%($p<0.001$)でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%($p=0.034$)で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった³⁰⁾。

これらの結果より、2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。



日本肺癌学会編

-66-

- 6) Kudoh S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study (IV)
- 7) Ando M, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)
- 8) Shepherd FA, et al. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 9) Kubota K, et al. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 1439-45
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Phase II Study (III)
- 12) Fränk V, et al. *J Clin Oncol*. 2000; 18(12):2354-62.
Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. (II)
- 13) Frances A, et al. *Journal of Clin Oncol*, 2000; 18(10): 2095-2103
Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 14) Mukohara T, et al. *Cancer chemother Oncol* 2000; 48: 356-60
Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60mg/m²) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (IV)
- 15) Hanna N, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97.
Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy (II)
- 16) Scagliotti G, et al. *The Oncologist* 2009;14:253-263
The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase-III Studies (II)
- 17) Ohe Y, et al. *Clin Cancer Res* 2008;14(13): July 1.
Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (II)
- 18) Cullen MH, et al. *Annals of Oncology* 2008; 19: 939-945,
A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (IV)

結
続

EGFR遺伝子変異陰性の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-67-

- 19) Gervais R, et al. *Annals of Oncology* 2005; 16: 90-96.
Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (II)
- 20) Gridelli C, et al. *Br J Cancer* 2004; 91: 1996-2004
A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: The DISTAL 01 study (II)
- 21) Schuette W, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:8389-95.
Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel (II)
- 22) Camps C, et al. *Annals of Oncology* 2006; 17: 467-72,
Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial (II)
- 23) Chen Y-M, et al. *CHEST* 2006; 129:1031-38
A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 24) Lai C-L, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(12):700-06.
Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)
- 25) Bria E, et al. *Cancer Treatment Reviews* 2006; 32, 583-87.
Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials (I)
- 26) Maio MD, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1377-82.
Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)
- 27) Wouters FM, et al. *Br J Cancer* 2005; 92, 15-20
A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
- 28) Pectasides D, et al. *Annals of Oncology* 2005; 16: 294-99.
Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial (II)
- 29) Smit EF, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:2038-45.
Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 30) Maio MD; et al. *Clin Oncol* 2009; 27:1836-43.
Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)

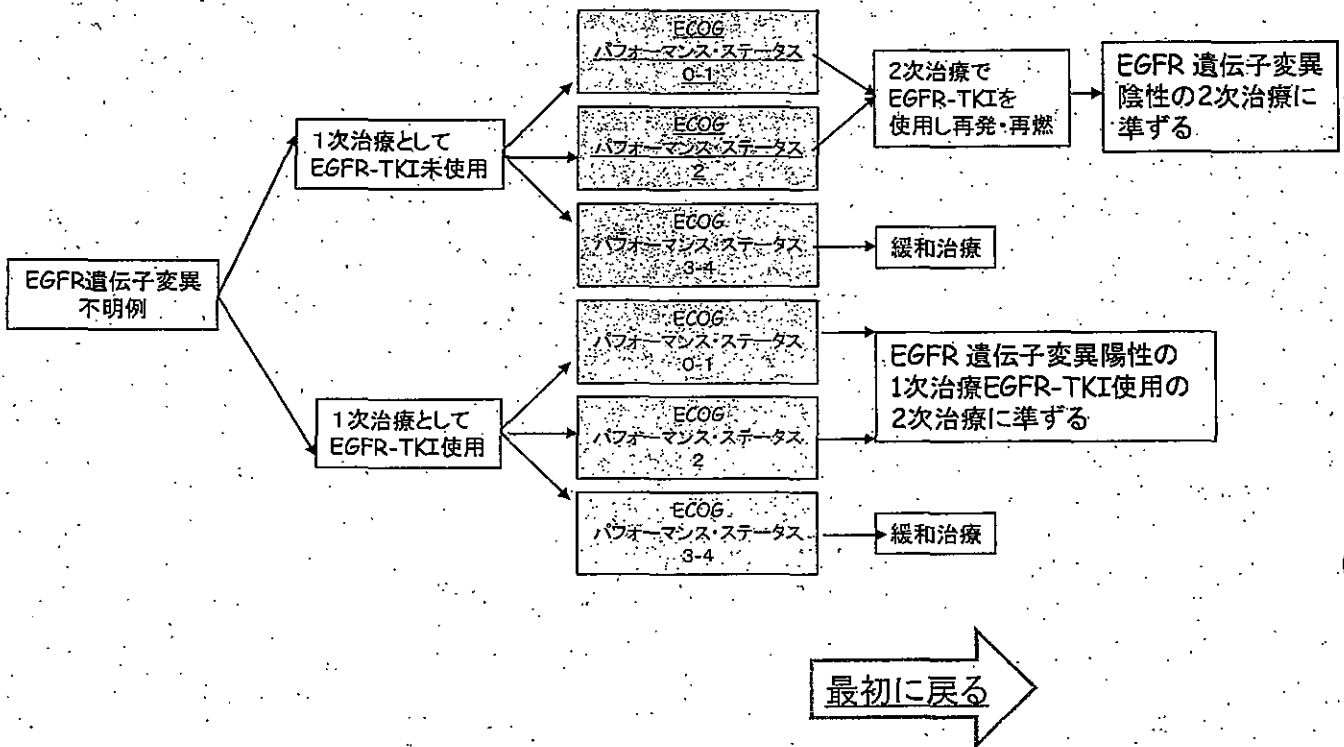
EGFR遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-68-

EGFR 遺伝子変異不明の非小細胞肺癌の2次治療 以降



日本肺癌学会編

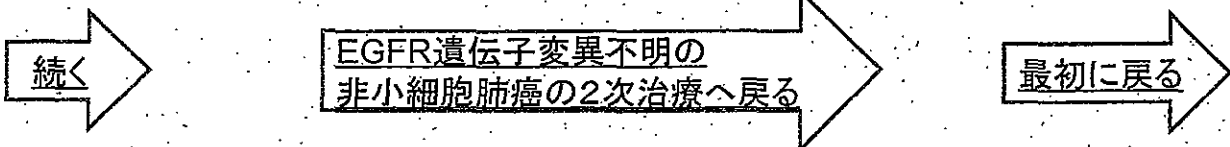
EGFR 遺伝子変異不明の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用の2次治療:PSO-1

- ①プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ②非扁平上皮癌患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ③erlotinib 150mg/body dailyを行うよう勧められる(B)
がリスクとベネフィットについて十分な検討が必要である(A)
- ④DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑤2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑥背景因子によってはgefitinibも選択肢となりうる(B)

①DTX

プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたDTXの第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはDTX(100mg/m² or 75mg/m²) vs VNR or IFMの比較試験でMSTでは有意差を認めないもDTX75mg/m²群でコントロール群と比較してRR、26週PFS率、1年生存率の有意な改善を認めた¹²⁾。また、DTX(100mg/m² or 75mg/m²)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、DTX75mg/m²、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でDTX群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた¹³⁾。いずれの試験においても、DTX75mg/m²群が最も治療成績が優れており、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞肺癌の化学療法としてはDTX75mg/m²の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m²であるが、本邦で行われたこの用量における第Ⅱ相試験でRR18.2%、MST7.8ヶ月と上記2つの第Ⅲ相試験のDTX75mg/m²と同等の効果を有する結果を報告した¹⁴⁾。

これらの結果よりプラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にはDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる。



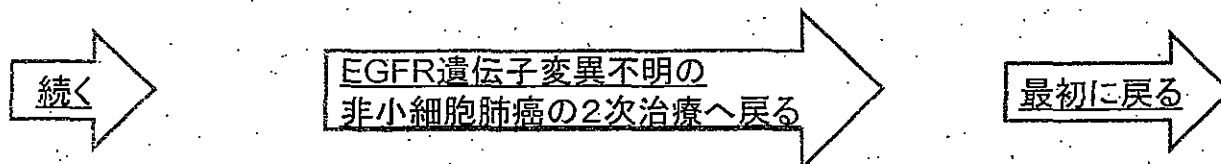
②PEM

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるPEM500mg/m²(3週毎)とDTX75mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告された。治療効果は、RR、MSTがPME群で9.1%、8.3ヶ月、DTX群で8.8%、7.9ヶ月であり主要評価項目であるMSTにて同等の効果が報告された。毒性に関しては、grade 3/4好中球減少、発熱性好中球減少、全Gradeの脱毛の発現率がDTX群に有意に高かった¹⁵⁾。

同試験を組織学的にレトロスペクティブに解析した結果、OSは、非扁平上皮癌でそれぞれ9.3ヶ月と8.0ヶ月でありHRは0.78[95%CI,0.61-1.00;p=0.047]であるのに対し、扁平上皮癌でそれぞれ6.2ヶ月と7.4ヶ月でありHRは1.56[95%CI,1.08-2.26;p=0.018]であり扁平上皮癌で有意差をもってDTX群で良好であった。また、PFSにおいても、非扁平上皮癌でそれぞれ3.1ヶ月と3.0ヶ月でHRは0.82[95%CI,0.66-1.02;p=0.076]と有意差を認めないも、扁平上皮癌でそれぞれ2.3ヶ月と2.7ヶ月でHRは1.40[95%CI,1.01-1.96;p=0.046]であり有意差をもってDTX群が良好であったと報告された¹⁶⁾。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と1000mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅱ相試験が行われ、用量による有意な効果と毒性の差を認めなかった¹⁷⁾。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と900mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m²群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m²群で4.3%、6.9ヶ月、2.8ヶ月と統計学的に有意差を認めず、Grade3/4の毒性は両群とも5%未満で900mg/m²群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された¹⁸⁾。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-71-

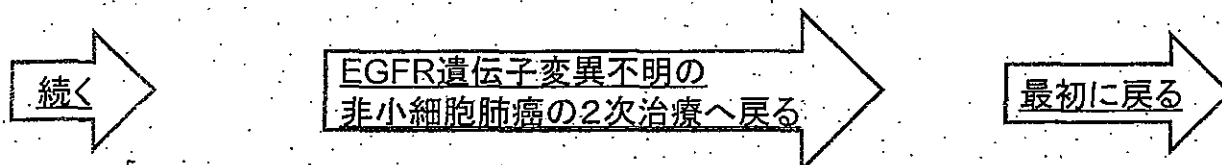
③erlotinib

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をerlotinib群とPlacebo群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%(p<0.001)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月(p<0.001)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月(p<0.001)でいずれもerlotinib群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた⁹⁾。

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された。Logistic regression analysisを用いたRRの多変量解析では、非喫煙者と喫煙者で(OR:0.06[95%CI0.02-0.28;p<0.001])有意差をもって非喫煙者にRRが良好であった。また、Cox proportional hazards regression analysisを用いたOSの多変量解析では非喫煙者と喫煙者(HR:2.20[95%CI1.06-4.56;p=0.035])とPS(0か1以上)(HR:2.59[95%CI1.25-5.37;p=0.011])で非喫煙者とPS0で有意差を持ってOSが良好であると報告された⁹⁾。

一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

これらの結果よりEGFR mutation陰性もしくは不明のPS0-2の2次治療にerlotinib 150mg/body dailyを行うことは妥当である。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



日本肺癌学会編

-72-

④weekly DTX

2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた^{19,24)}。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS(p=0.666)、RR(p=0.979)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少(p<0.0001)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST(p=0.2449)、RR(p=0.43)で有意差を認めず、Grade3/4の貧血、血小板減少、非血液毒性は有意差を認めないも、Grade3/4好中球減少(p<0.0001)、発熱性好中球減少症(p<0.0001)で有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁶⁾。しかし、国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²のweekly投与(1日1回35mg/m² Day1,8,15投与、4週毎に繰り返す)による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められたとの報告もある。

この結果より、DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

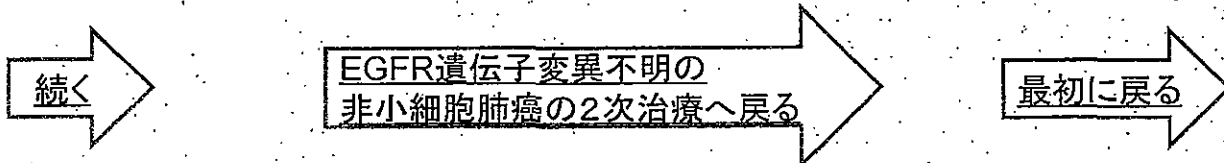
⑤併用療法

DTX単剤をコントロール群とした無作為化比較試験は3本報告されている。WachtersらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、16%と10%、7.3ヶ月と6.2ヶ月(p=0.49)、18週/15週(p=0.42)で有意差を認めず、併用療法で有効性の改善を認めなかった²⁷⁾。PectasidesらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、TTPiにおいて、4.8ヶ月と5.6ヶ月(p=0.065)で併用群に有意差を持って良好であるも、RR、MSTはそれぞれ、14%と20%(p=0.36)、6.4ヶ月と6.5ヶ月(p=0.49)で有意差を認めず、Grade3/4の血小板減少、Grade3/4の下痢はそれぞれ、6%と17%(p=0.04)、2%と12%(p=0.05)で有意差を持って併用群に多かった²⁸⁾。

SmitらのPEM単剤とPEM+CBDCA併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、OSはそれぞれ6%と17%、7.6ヶ月と8ヶ月で有意差を認めないも、主要評価項目であるPFSは、2.8ヶ月と4.2ヶ月(p=0.05)で併用群に有意差を持って良好であった。安全性に関しては、Grade3/4血小板減少と好中球減少が有意差を持って併用群に多いと報告されたが、毒性は認容可能と考えられた²⁹⁾。

また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されており、日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週(p=0.32)で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週(p=0.0009)で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%(p<0.001)でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%(p=0.034)で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すと結果になった³⁰⁾。

これらの結果より、2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。



日本肺癌学会編

-73-

⑥gefitinib

1)2次治療以降のgefitinibの有効性を検討した3本の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告されている。

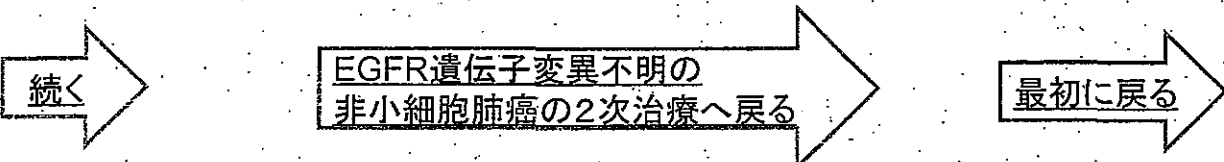
i)PSO-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にしたgefitinibとplaceboの無作為化比較第Ⅲ相試験であるISEL試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(8% vs 1%)ものの、主要評価項目であるMST、また1年生存率は、それぞれgefitinib群で5.6ヶ月、27%であり、placebo群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった(p<0.087)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月;p=0.012)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5ヶ月;p=0.01)では、gefitinibの延命効果を認めた¹⁾。

ii)日本で行われたPSO-2の2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にしたgefitinibとDTXの無作為化比較第Ⅲ相試験であるV15-32試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(22.5% vs 12.8%)ものの、PFS、病勢制御率、症状改善は両群類似し、更に主要評価項目であるMSTはそれぞれ11.5ヶ月、14.0ヶ月でありHRは1.12[95%信頼区間0.89-1.40]で、DTXに対する非劣性が証明できなかった。サブグループ解析においてもOSとPFSにおける性別、組織型、喫煙歴などの主要項目で有意差を認めなかった²⁾。

iii)欧米とアジアの24カ国で行われたPSO-2のプラチナ製剤無効2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にしたgefitinibとDTXの無作為化比較第Ⅲ相試験であるINTEREST試験において、RR、PFSで両群間に有意差を認めなかったが、主要評価項目であるOSは7.6ヶ月と8.0ヶ月でありHR比1.02[95%信頼区間0.905-1.150]で、設定上限の1.154を超えないためDTXに対する非劣性が証明された。バイオマーカーによるサブグループ解析では、EGFR遺伝子変異の有無によりPFSで差を認めるも、OSでは差を認めなかった³⁾。

2)背景因子における検討

V15-32試験ではサブグループ解析で性別、組織型、喫煙歴などの主要項目でOSとPFSで有意差を認めなかったが、ISEL試験では腺癌では有意差を認めないも、非喫煙者、アジア人種ではgefitinibの延命効果を認めた。また、1次治療での結果ではあるものの非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたgefitinibとCBDCA+PACの第Ⅲ相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるgefitinibは全体例における結果同様にCBDCA+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR比0.68,p<0.001)。同試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6ヵ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実である³¹⁾。このためgefitinibは背景因子によっては選択肢の一つとなりうる。



日本肺癌学会編

-74-

- 1) Thatcher N, et al. Lancet 2005; 366: 1527-37.
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) (II)
- 2) Maruyama R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4244-52.
Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial (II)
- 6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer A Cohort and Nested Case-Control Study (IV)
- 7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)
- 8) Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005; 353:123-32.
Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 9) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3: 1439-45
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Phase II Study (III)
- 12) Frank V, et al. J Clin Oncol. 2000; 18(12):2354-62.
Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. (II)
- 13) Frances A, et al. Journal of Clin Oncol, 2000; 18(10): 2095-2103
Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 14) Mukohara T, et al. Cancer chemotherapy Oncol 2000; 48: 356-60
Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60mg/m2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (IV)
- 15) Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22:1589-97.
Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy (II)
- 16) Scagliotti G, et al. The Oncologist 2009;14:253-263
The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies (II)
- 17) Ohe Y, et al. Clin Cancer Res 2008;14(13): July 1.
Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (II)

続く

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

- 18) Cullen MH, et al. Annals of Oncology 2008; 19: 939-945,
A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (IV)
- 19) Gervais R, et al. Annals of Oncology 2005; 16: 90-96:
Phase II randomized trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (II)
- 20) Gridelli C, et al. Br J Cancer 2004; 91: 1996-2004
A randomized clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study (II)
- 21) Schuette W, et al. J Clin Oncol 2005; 23:8389-95.
Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel (II)
- 22) Camps C, et al. Annals of Oncology 2006; 17: 467-72,
Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial (II)
- 23) Chen Y-M, et al. CHEST 2006; 129:1031-38
A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 24) Lai C-L, et al. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(12):700-06
Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)
- 25) Bria E, et al. Cancer Treatment Reviews 2006; 32, 583-87
Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials (I)
- 26) Maio MD, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1377-82.
Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)
- 27) Wachtlers FM, et al. Br J Cancer 2005; 92, 15-20
A randomized phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
- 28) Pectasides D, et al. Annals of Oncology 2005; 16: 294-99.
Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial (II)

続く

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

- 29) Smit EF, et al. J Clin Oncol 2009; 27:2038-45.
 Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)
- 30) Maio MD, et al. Clin Oncol 2009; 27:1836-43.
 Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. (I)
- 31) Mok TS, et al. N Engl J Med 2009; 361(10):947-57.
 Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. (II)

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-77-

EGFR 遺伝子変異不明の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用の2次治療 PS2

- ①プラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ②非扁平上皮癌患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる(B)
- ③erlotinib 150mg/body dailyを行うよう勧められる(B)
- ④DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑤2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(C)
- ⑥背景因子によってはgefitinibも選択肢となりうる(B)

①DTX

プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたDTXの第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはDTX(100mg/m² or 75mg/m²) vs VNR or IFMの比較試験でMSTでは有意差を認めないもDTX75mg/m²群でコントロール群と比較してRR、26週PFS率、1年生存率の有意な改善を認めた¹²⁾。また、DTX(100mg/m² or 75mg/m²)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、DTX75mg/m²、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でDTX群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた¹³⁾。いずれの試験においても、DTX75mg/m²群が最も治療成績が優れており、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞癌の化学療法としてはDTX75mg/m²の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m²であるが、本邦で行われたこの用量における第Ⅱ相試験でRR18.2%、MST7.8ヶ月と上記2つの第Ⅲ相試験のDTX75mg/m²と同等の効果を有する結果を報告した¹⁴⁾。

これらの結果よりプラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にはDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる。

続く

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

-78-

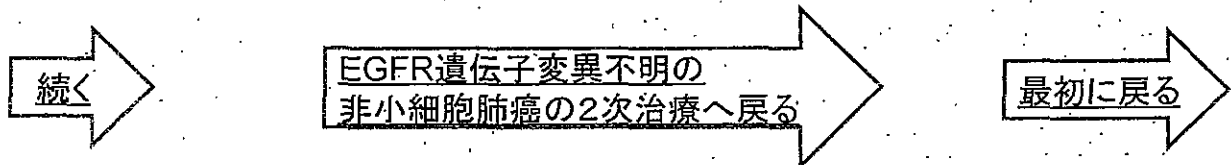
②PEM

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるPEM500mg/m²(3週毎)とDTX75mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告された。治療効果は、RR、MSTがPME群で9.1%、8.3ヶ月、DTX群で8.8%、7.9ヶ月であり主要評価項目であるMSTにて同等の効果が報告された。毒性に関しては、grade 3/4好中球減少、発熱性好中球減少、全Gradeの脱毛の発現率がDTX群に有意に高かった¹⁵⁾。

同試験を組織学的にレトロスペクティブに解析した結果、OSは、非扁平上皮癌でそれぞれ9.3ヶ月と8.0ヶ月でありHRは0.78[95%CI,0.61-1.00;p=0.047]であるのに対し、扁平上皮癌でそれぞれ6.2ヶ月と7.4ヶ月でありHRは1.56[95%CI,1.08-2.26;p=0.018]であり扁平上皮癌で有意差をもってDTX群で良好であった。また、PFSにおいても、非扁平上皮癌でそれぞれ3.1ヶ月と3.0ヶ月でHRは0.82[95%CI,0.66-1.02;p=0.076]と有意差を認めないも、扁平上皮癌でそれぞれ2.3ヶ月と2.7ヶ月でHRは1.40[95%CI,1.01-1.96;p=0.046]であり有意差をもってDTX群が良好であったと報告された¹⁶⁾。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と1000mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅱ相試験が行われ、用量による有意な効果と毒性の差を認めなかった¹⁷⁾。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にPEM500mg/m²(3週毎)と900mg/m²(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m²群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m²群で4.3%、6.9ヶ月、2.8ヶ月と統計学的に有意差を認めず、Grade3/4の毒性は両群とも5%未満で900mg/m²群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された¹⁸⁾。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にPEM500mg/m²の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

-79-

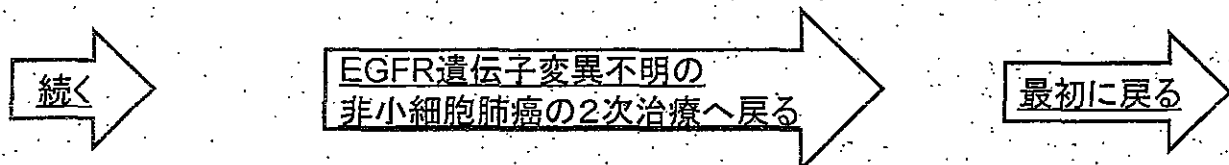
③erlotinib

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をerlotinib群とPlacebo群に2:1に割り付けた無作為化第Ⅲ相比較試験BR.21試験では、RRがそれぞれ8.9%と1%(p<0.001)、PFSがそれぞれ2.2ヶ月と1.8ヶ月(p<0.001)、主要評価項目であるOSが6.7ヶ月と4.7ヶ月(p<0.001)でいずれもerlotinib群が有意に優れていた。また、臨床因子のサブグループ解析で非喫煙者の延命効果が際立っていたが、男性・扁平上皮癌・喫煙者を含むすべてのサブグループでほぼ一定の延命効果が得られた⁹⁾。

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者60人の日本人を対象とした第Ⅱ相試験では、RRが28.3%、病勢コントロール率が50.0%、PFSが77日、MSTが14.72ヶ月と報告された。Logistic regression analysisを用いたRRの多変量解析では、非喫煙者と喫煙者で(OR:0.06[95%CI0.02-0.28;p<0.001])有意差をもって非喫煙者にRRが良好であった。また、Cox proportional hazards regression analysisを用いたOSの多変量解析では非喫煙者と喫煙者(HR:2.20[95%CI1.06-4.56;p=0.035])とPS(0か1以上)(HR:2.59[95%CI1.25-5.37;p=0.011])で非喫煙者とPS0で有意差を持ってOSが良好であると報告された⁹⁾。

一方で、EGFR-TKIであるgefitinibによる急性肺障害間質性肺炎(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターおよび発症後の予後不良因子について検討され報告されている⁶⁻⁷⁾。

これらの結果よりEGFR mutation陰性もしくは不明のPS0-2の2次治療にerlotinib 150mg/body dailyを行うことは妥当である。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。



日本肺癌学会編

-80-

④weekly DTX

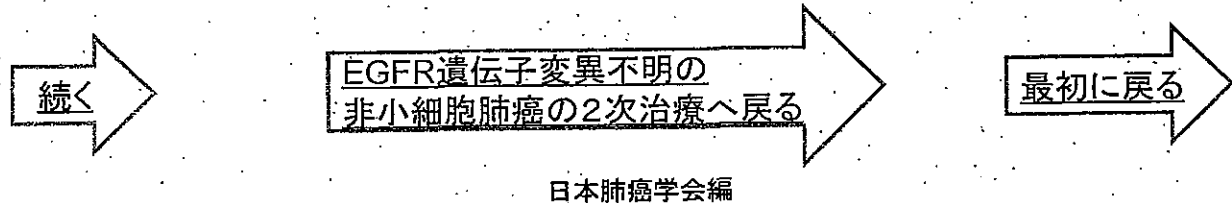
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST($p=0.2449$)、RR($p=0.43$)で有意差を認めず、Grade3/4の貧血、血小板減少、非血液毒性は有意差を認めないも、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)、発熱性好中球減少症($p<0.0001$)で有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁶⁾。しかし、国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²のweekly投与(1日1回35mg/m² Day1,8,15投与、4週毎に繰り返し)による第II相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められたとの報告もある。

この結果より、DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

⑤併用療法

DTX単剤をコントロール群とした無作為化比較試験は3本報告されている。WachtersらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第II相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、16%と10%、7.3ヶ月と6.2ヶ月($p=0.49$)、18週/15週($p=0.42$)で有意差を認めず、併用療法で有効性の改善を認めなかった²⁷⁾。PectasidesらのDTX単剤とDTX+CPT-11併用の無作為化比較第II相試験では、TTPにおいて、4.8ヶ月と5.6ヶ月($p=0.065$)で併用群に有意差を持って良好であるも、RR、MSTはそれぞれ、14%と20%($p=0.36$)、6.4ヶ月と6.5ヶ月($p=0.49$)で有意差を認めず、Grade3/4の血小板減少、Grade3/4の下痢はそれぞれ、6%と17%($p=0.04$)、2%と12%($p=0.05$)で有意差を持って併用群に多かった²⁸⁾。SmitらのPEM単剤とPEM+CBDC併用の無作為化比較第II相試験では、RR、OSはそれぞれ6%と17%、7.6ヶ月と8ヶ月で有意差を認めないも、主要評価項目であるPFSは、2.8ヶ月と4.2ヶ月($p=0.05$)で併用群に有意差を持って良好であった。安全性に関しては、Grade3/4血小板減少と好中球減少が有意差を持って併用群に多いと報告されたが、毒性は認容可能と考えられた²⁹⁾。また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されており、日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週($p=0.32$)で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週($p=0.0099$)で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%($p<0.001$)でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%($p=0.034$)で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった³⁰⁾。

これらの結果より、2剤併用療法は有効性の証明が無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。



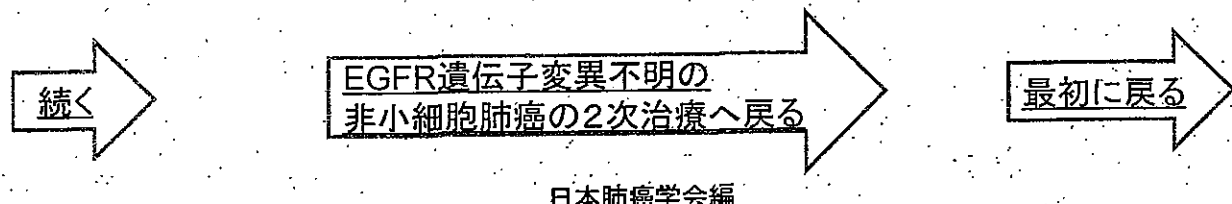
⑥gefitinib

1)2次治療以降のgefitinibの有効性を検討した3本の無作為化比較第III相試験が報告されている。

- i)PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にしたgefitinibとplaceboの無作為化比較第III相試験であるISEL試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(8% vs 1%)ものの、主要評価項目であるMST、また1年生存率は、それぞれgefitinib群で5.6ヶ月、27%であり、placebo群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった($p<0.087$)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月, $p=0.012$)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5ヶ月, $p=0.01$)では、gefitinibの延命効果を認めた¹⁾。
- ii)日本で行われたPS0-2の2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にしたgefitinibとDTXの無作為化比較第III相試験であるV15-32試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(22.5% vs 12.8%)ものの、PFS、病勢制御率、症状改善は両群類似し、更に主要評価項目であるMSTはそれぞれ11.5ヶ月、14.0ヶ月でありHRは1.12[95%信頼区間0.89-1.40]で、DTXに対する非劣性が証明できなかった。サブグループ解析においてもOSとPFSにおける性別、組織型、喫煙歴などの主要項目で有意差を認めなかった²⁾。
- iii)欧米とアジアの24カ国で行われたPS0-2のプラチナ製剤無効2次治療以降の再発非小細胞肺癌を対象にしたgefitinibとDTXの無作為化比較第III相試験であるINTEREST試験において、RR、PFSで両群間に有意差を認めなかったが、主要評価項目であるOSは7.6ヶ月と8.0ヶ月でありHR比1.020[95%信頼区間0.905-1.150]で、設定上限の1.154を超えないためDTXに対する非劣性が証明された。バイオマーカーによるサブグループ解析では、EGFR遺伝子変異の有無によりPFSで差を認めるも、OSでは差を認めなかった³⁾。

2)背景因子における検討:

V15-32試験ではサブグループ解析で性別、組織型、喫煙歴などの主要項目でOSとPFSで有意差を認めなかったが、ISEL試験では腺癌では有意差を認めないも、非喫煙者、アジア人種ではgefitinibの延命効果を認めた。また、1次治療での結果ではあるものの非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたgefitinibとCBDC+PACの第III相試験(IPASS試験)において、EGFR遺伝子変異不明例におけるgefitinibは全体例における結果同様にCBDC+PACに対して統計学的には有意にPFSの延長を認めた(HR比0.68, $p<0.001$)。同試験と同様の背景因子(腺癌、非/軽喫煙者)を有する場合には、6ヶ月以降のPFSについてゲフィチニブがCBDC+PACより優れていることも事実である³¹⁾。このためgefitinibは背景因子によっては選択肢の一つとなりうる。



- 1) Thatcher N, et al. Lancet 2005; 366: 1527-37.
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) (II)
- 2) Maruyama R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4244-52.
Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial (II)
- 6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer A Cohort and Nested Case-Control Study. (IV)
- 7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)
- 8) Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005; 353:123-32.
Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (II)
- 9) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3: 1439-45
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Phase II Study (III)
- 12) Frank V, et al. J Clin Oncol. 2000; 18(12):2354-62.
Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. (II)
- 13) Frances A, et al. Journal of Clin Oncol, 2000; 18(10): 2095-2103
Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 14) Mukohara T, et al. Cancer chemother Oncol 2000; 48: 356-60.
Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60mg/m2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (IV)
- 15) Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22:1589-97.
Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy (II)
- 16) Scagliotti G, et al. The Oncologist 2009;14:253-263
The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies (II)
- 17) Ohe Y, et al. Clin.Cancer Res 2008;14(13): July 1.
Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (II)

続く

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

- 18) Cullen MH, et al. Annals of Oncology 2008; 19: 939-945,
A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (IV)
- 19) Gervais R, et al. Annals of Oncology 2005; 16: 90-96.
Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (II)
- 20) Gridelli C, et al. Br J Cancer 2004; 91: 1996-2004
A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study (II)
- 21) Schuetz W, et al. J Clin Oncol 2005; 23:8389-95.
Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel (II)
- 22) Camps C, et al. Annals of Oncology 2006; 17: 467-72,
Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial (II)
- 23) Chen Y-M, et al. CHEST 2006; 129:1031-38
A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy (II)
- 24) Lai C-L, et al. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(12):700-06
Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)
- 25) Bria E, et al. Cancer Treatment Reviews 2006; 32, 583-87
Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials (I)
- 26) Maio MD, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1377-82.
Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)
- 27) Wachtelers FM, et al. Br J Cancer 2005; 92, 15-20.
A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
- 28) Pectasides D, et al. Annals of Oncology 2005; 16: 294-99.
Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial (II)

続く

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

29) Smit EF, et al. J Clin Oncol 2009; 27:2038-45.
Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)

30) Maio MD, et al. Clin Oncol 2009; 27:1836-43.
Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. (I)

31) Mok TS, et al. N Engl J Med 2009; 361(10):947-57.
Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. (II)

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

日本肺癌学会編

最初に戻る

-85-

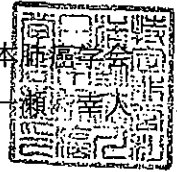
終了

2010年10月21日

厚生労働省医薬食品安全対策課御中

特定非営利活動法人日本肺癌学会

理事長



貴課の平成20年3月26日付け、同年10月3日付け及び平成21年4月15日付けの文書に対して、次のとおりご回答申し上げます。

2005年3月に「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」作成の後、肺癌の分子生物学的特徴に関する研究、ゲフィチニブを含めた上皮成長因子阻害薬の作用機序や至適治療法に関する研究が大幅に発展し、あらたな医療上のエビデンスが追加されました。

当学会におきまして、上皮成長因子受容体異常の正確な評価・診断法、上皮成長因子阻害薬のより有効かつ安全な使用法について検討を重ねた結果、一定の成果に達しましたので、このたび改訂版を発表することになり、先ず非小細胞肺癌IV期のガイドラインを公表いたしました。今後は順次、他の項目のガイドラインの公表を行い、年内には全体の公表を終了する予定です。

2005年3月のガイドライン作成時には、当学会において利益相反に関する規定が未整備であったため、当時のガイドライン委員の利益相反状態については把握できておりませんでした。当学会は2008年11月に利益相反指針を制定し、今次のガイドラインについては、同指針によりガイドライン委員の利益相反状態を把握しております。ご参考までに現行の同指針、その取扱い細則及びその付属文書を添付いたします。

当学会といたしましては、今後とも肺癌の診断、治療、予防に関する最新の科学的知見を公開し、あわせて作成者の利益相反状態についても把握して、透明かつ公正な立場から社会に対してより適切な医療を提供することを目指していきたくと考えております。

特定非営利活動法人日本肺癌学会事務局

〒260-0013 千葉市中央区中央4-9-8

エムズビル401

TEL:043-222-3110、FAX:043-222-0655

e-mail:office@haigan.gr.jp

【改訂案】ゲフィチニブ

部削除 部追加

現 行	改 訂 案
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「<u>ゲフィチニブ使用に関するガイドライン</u>」等の最新の情報を参考に行うこと。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「<u>肺癌診療ガイドライン</u>」等の最新の情報を参考に行うこと。</p>