

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が、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

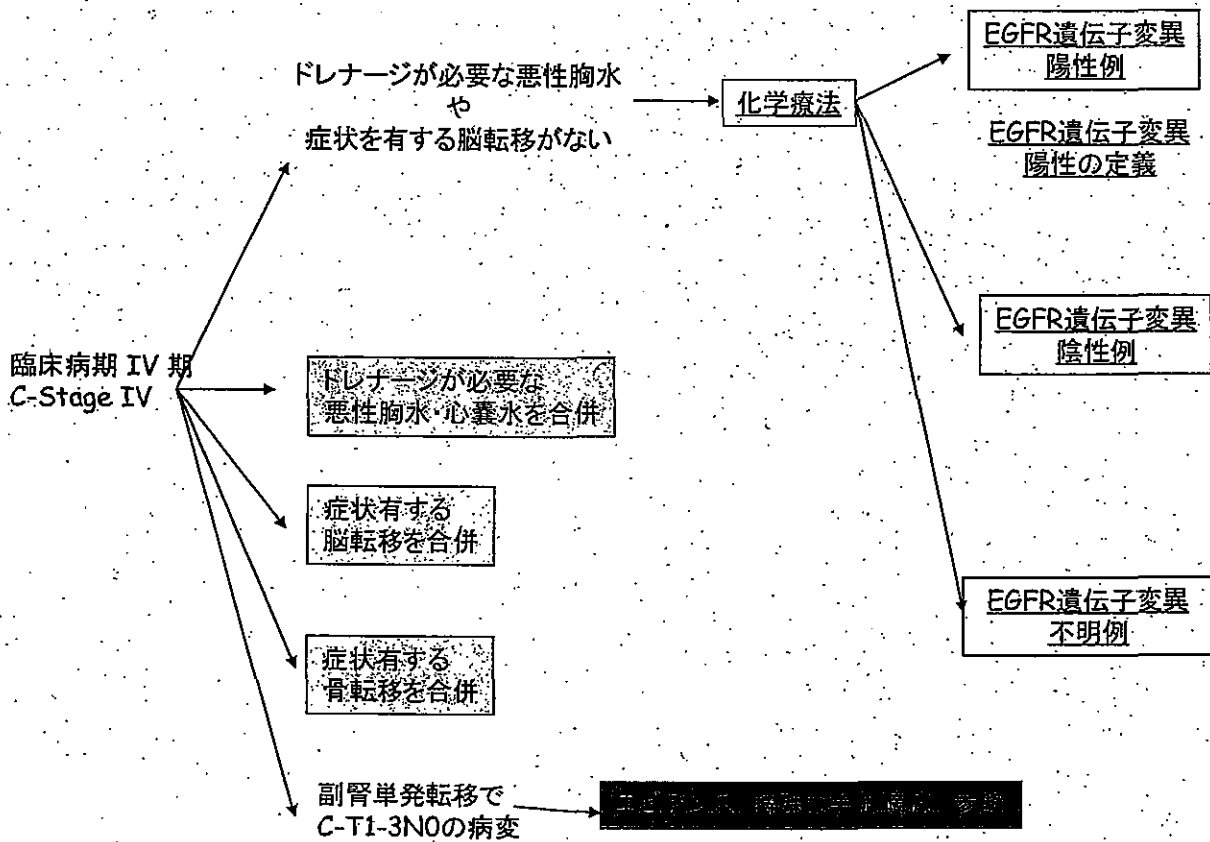
Beva	ベバシズマブ
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
CPT-11	塩酸イリノテカン
DTX	ドセタキセル
EGFR-TKI	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
GEM	ゲムシタビン
PAC	パクリタキセル
PEM	ペメトレキセド
VNR	ビノレルビン
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称
第三世代抗癌剤	CPT-11, DTX, GEM, PAC, VNRの総称

BSC, best supportive care	緩和療法
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

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)

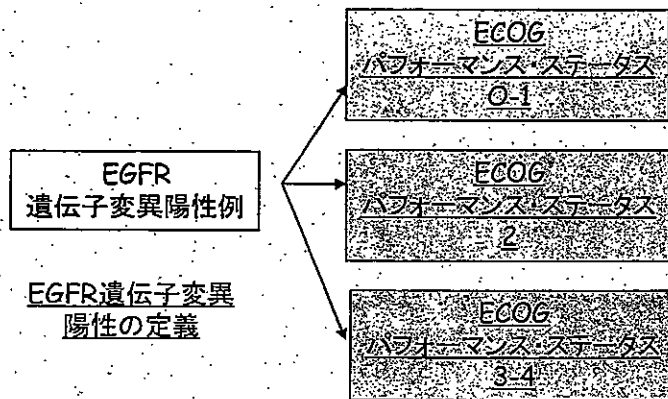
3) Anderson H, et al. Br J Cancer. 2000; 83(4):447-53.
 Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small-cell lung cancer—a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small-Cell Lung Cancer. (II)

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

-7-

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

-8-

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

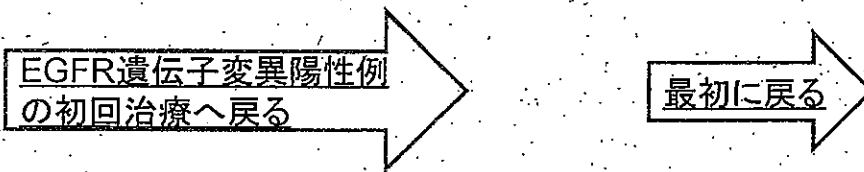
Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. (IV)

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。

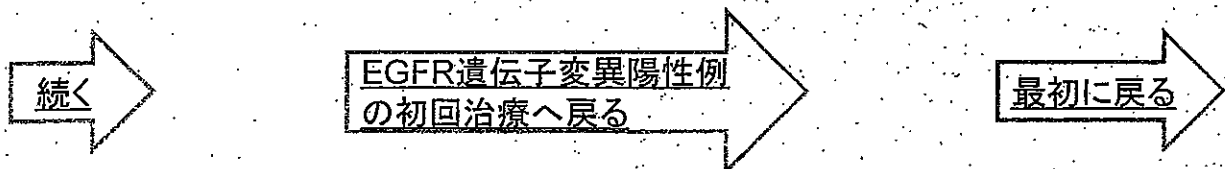
②投与時期について、I-CAMPでは1次・2次治療におけるゲフィチニブ群のPFSに有意差を認めなかった⁶⁾。同様にRosellらの大規模後ろ向き研究でも1次から3次治療におけるエルロチニブのPFSは有意差を認めなかった⁹⁾。現時点ではEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKIの最適な投与時期について結論は出ていない。

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.

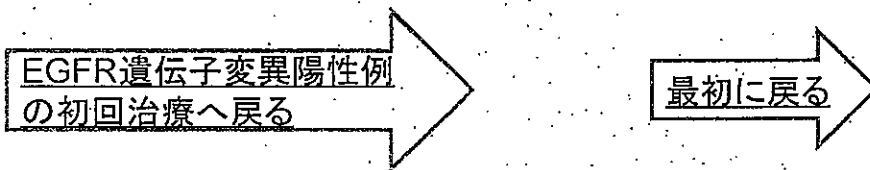
Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. (IV)



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)

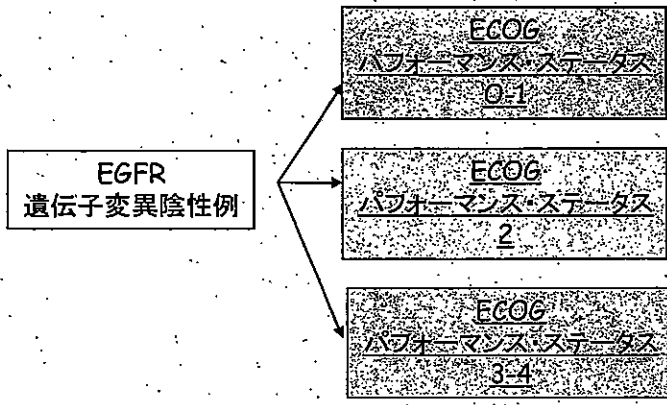
11) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(12):1348-57.
 Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. (IV)



日本肺癌学会編

-12-

EGFR遺伝子変異陰性例の初回治療



最初に戻る

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へ戻る

最初に戻る

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)

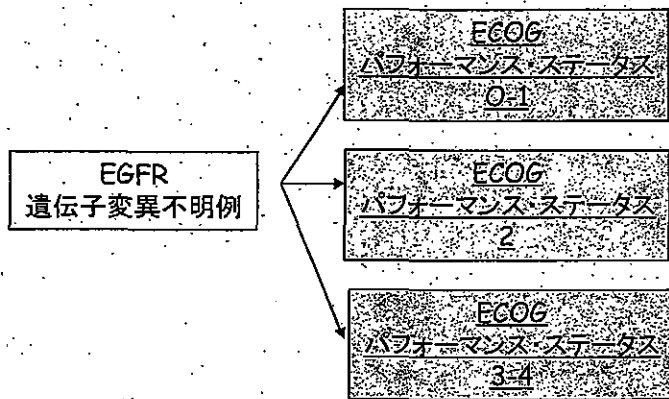
PS3-4 変異陰性例については、ゲフィチニブ、殺細胞性抗癌剤とも有効であるとの報告はない。症状緩和療法を推奨する。



日本肺癌学会編

-16-

EGFR遺伝子変異不明例の初回治療



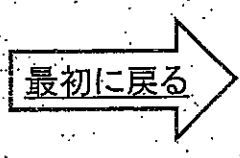
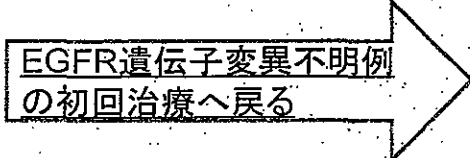
EGFR遺伝子変異不明例の初回治療: PS0-1

- 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)



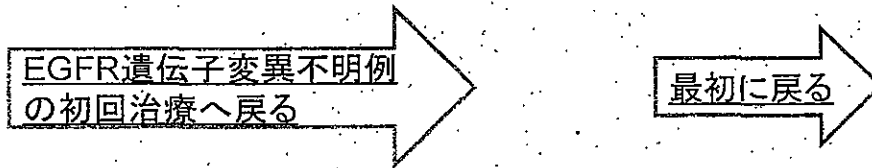
EGFR遺伝子変異不明例の初回治療・PS2

- 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。

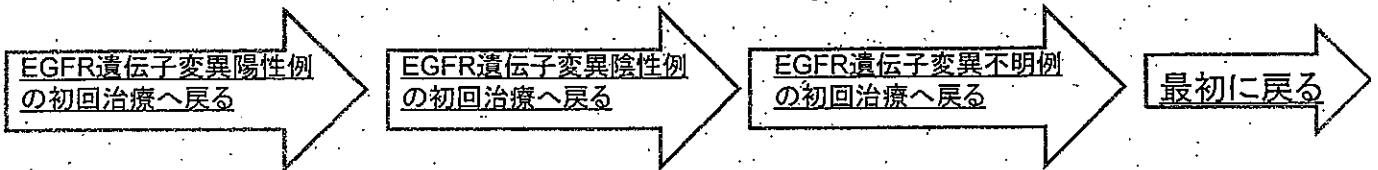
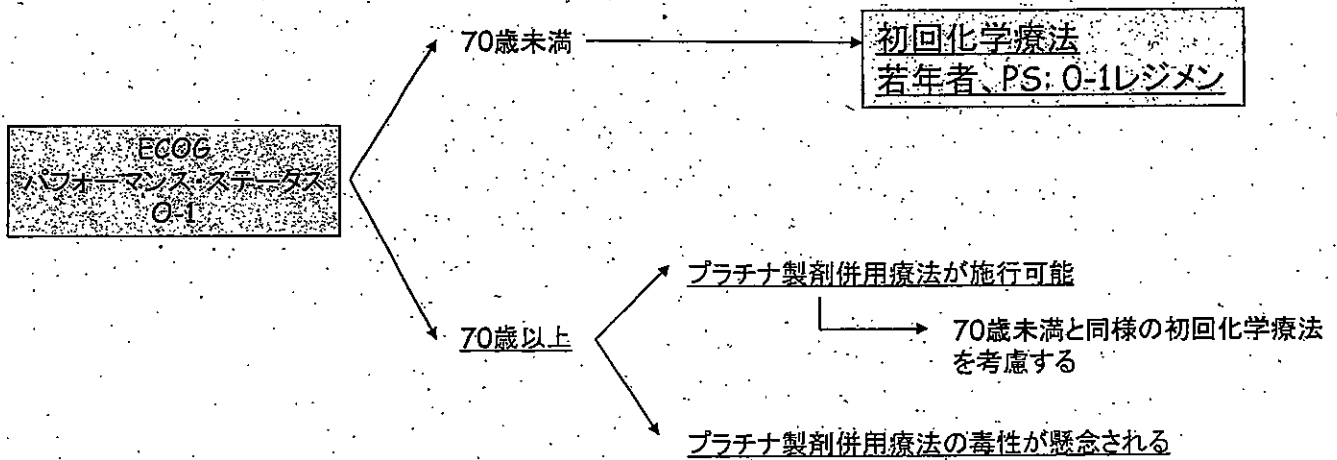
GossらはEGFR遺伝子変異不明のPS2-3を対象にゲフィチニブとプラセボを比較し、PFS・OSに差を認めなかった¹²⁾。

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

-21-

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⁾。

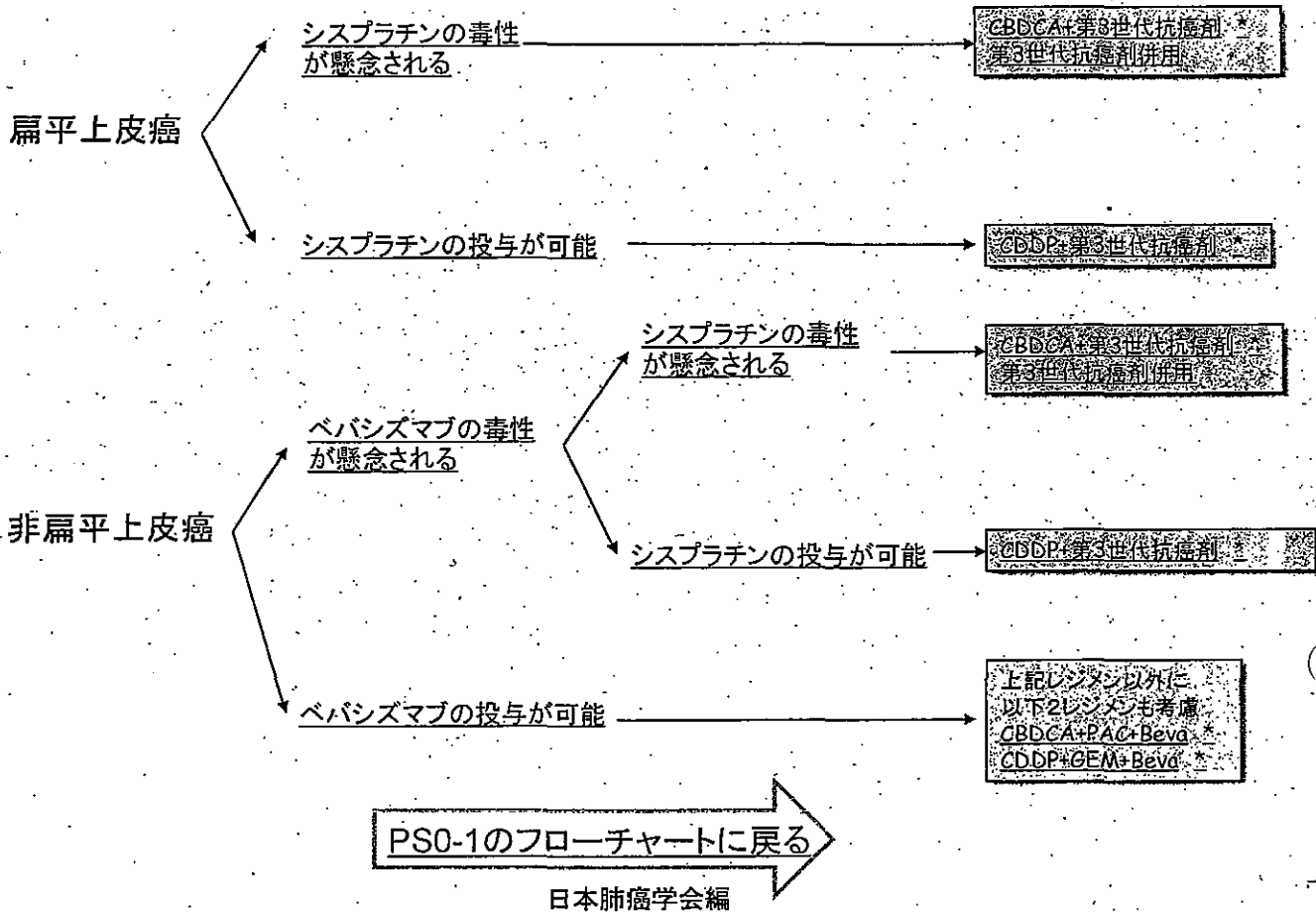
②Belaniらは第3世代抗癌剤とプラチナ製剤併用を行った第Ⅲ相試験の高齢者におけるサブセット解析を行い、年齢による治療効果の差は認めなかったが、高齢者ではGr 3-4の感染・発熱性好中球減少・肺障害が多かったとしている¹⁵⁾。

PS0-1のフローチャートに戻る

日本肺癌学会編

-22-

進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PSO-1レジメン



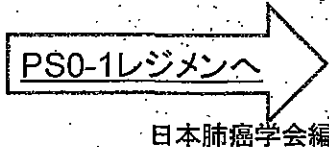
進行期非小細胞肺癌の初回治療: 若年者、PSO-1レジメン

- 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相試験に限って抽出し、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って比較した場合、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-

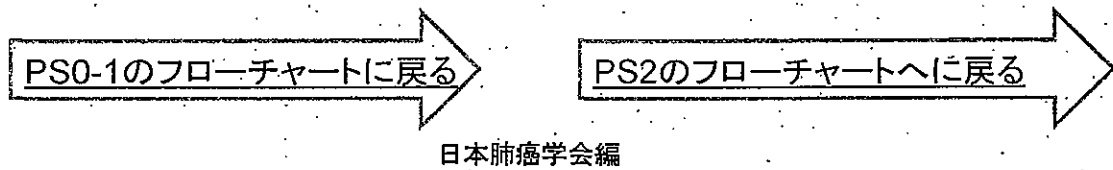
進行期非小細胞肺癌の初回治療: 単剤治療

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)

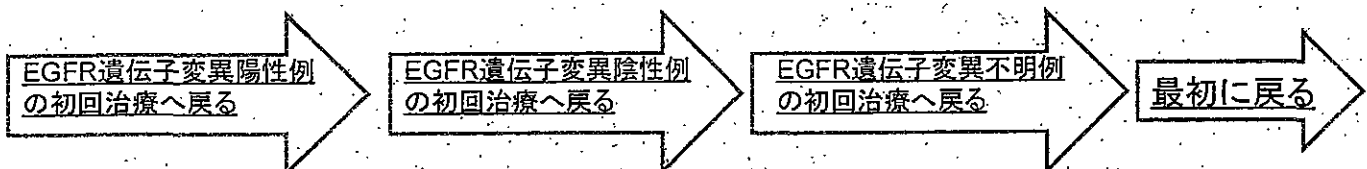
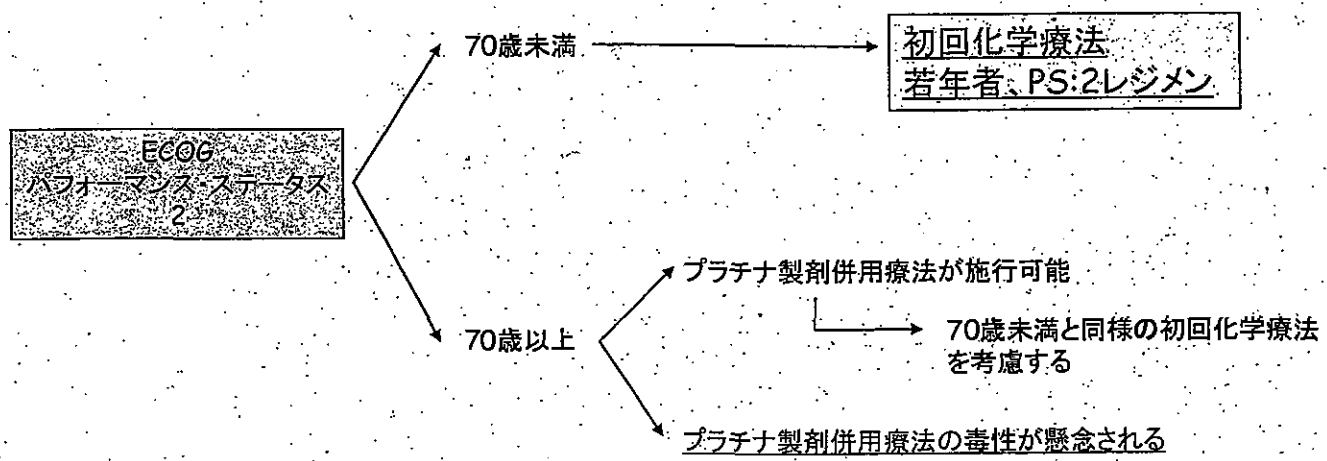
Baggstromらのメタ・アナリシスによると、第3世代抗癌剤単剤治療はBSCに比して1年生存率を7%改善しており、第2世代抗癌剤とプラチナ製剤の併用と比較してもOSは同等であった²⁾。これまで高齢者に対してBSCに対するVNRの有効性やVNRに対してGEMが同様に有効であることが示されている^{28,29)}。またKudohらは高齢者に対するDTXとVNRの第Ⅲ相試験を行い、有意差には至らなかったもののDTXが明らかなOS延長効果を示した(14.3カ月 vs 9.9カ月, HR 0.78, p=0.138)³⁰⁾。

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。

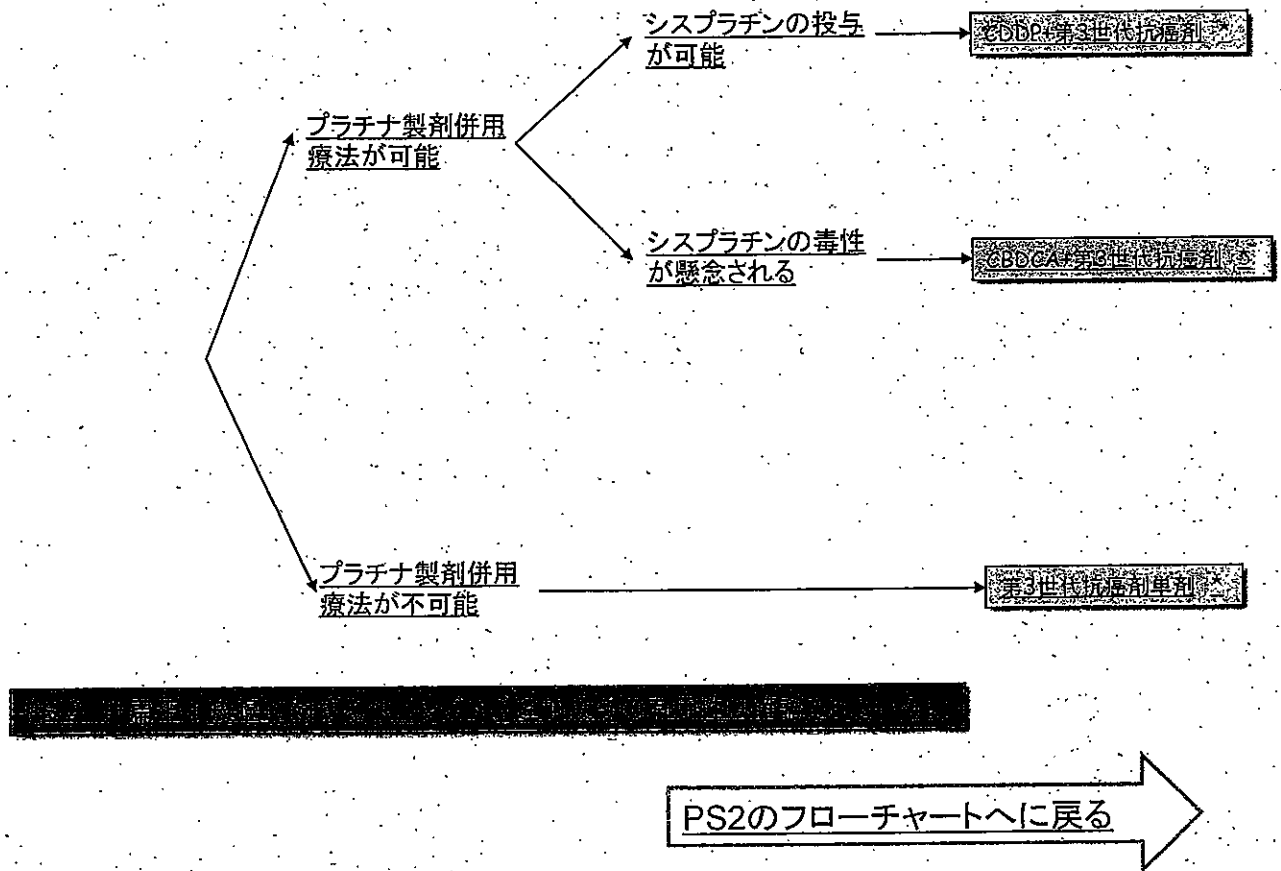
2) Baggstrom MQ, et al. J Thorac Oncol. 2007; 2(9):845-53.
 Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis (CF)
 28) J Natl Cancer Inst. 1999; 91(1):66-72.
 Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced 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)



進行期非小細胞肺癌の初回治療: PS 2



進行期非小細胞肺癌の初回治療 若年者、PS 2レジメン



PS2のフローチャートへに戻る

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

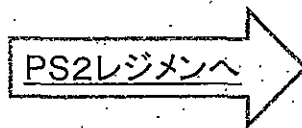
31) Lilenbaum R, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(1):190-6.
 Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B study 9730. (II)

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

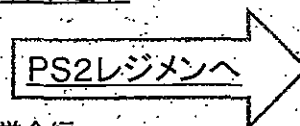
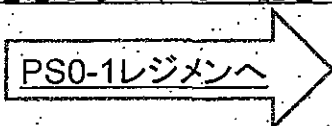
CDDP 80mg/m², on day1
 VNR 25mg/m², on day1,8

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

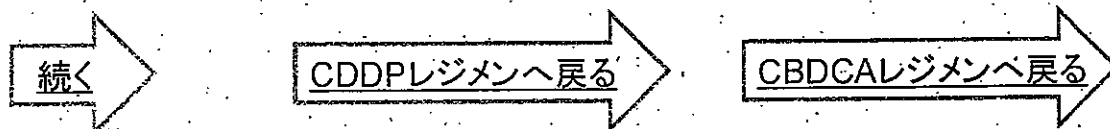
Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. (II)

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

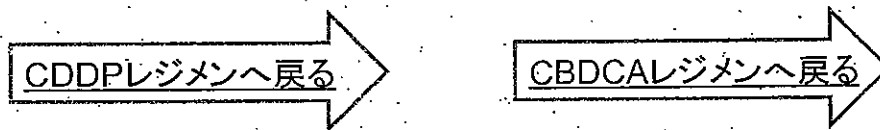
-34-

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)



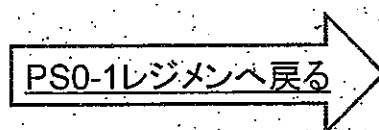
日本肺癌学会編

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

PS0-1のフローチャートに戻る

PS2のフローチャートへに戻る

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

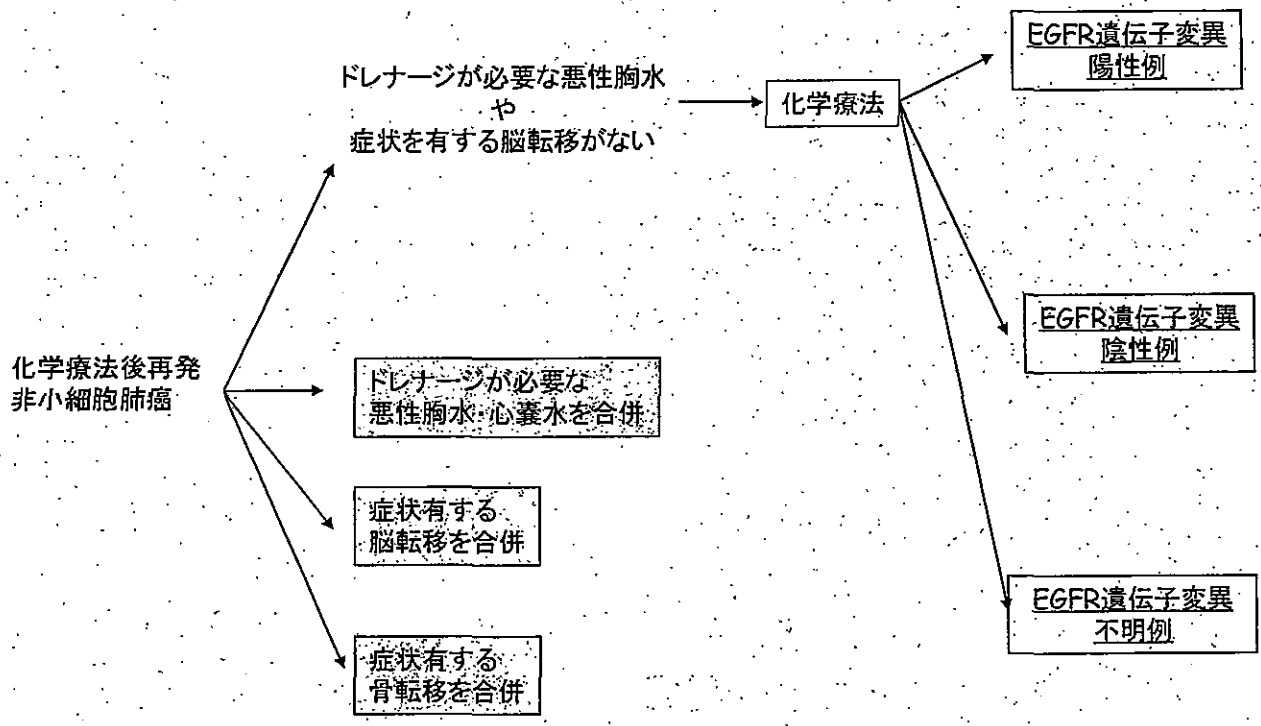
-41-

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

