

EGFR-TKI の投与を行うよう勧められる(A)

① gefitinib

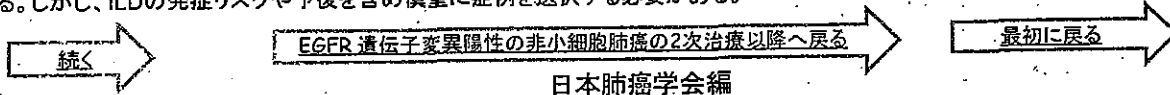
1) 2次治療以降の gefitinib の有効性を検討した3本の無作為化比較第Ⅲ相試験が報告されている。

- 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)

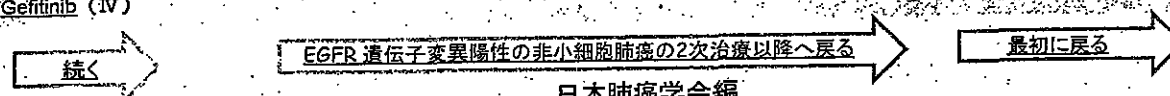
3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18.
 Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. (III)

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)

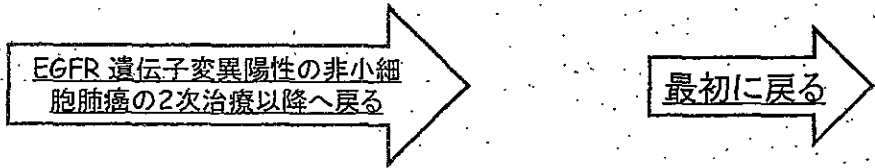
6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
 Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study. (IV)

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: 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:PS2

EGFR-TKI の投与を行うよう勧められる(A)

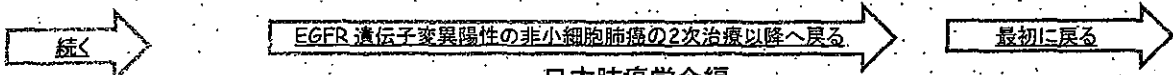
① gefitinib

- 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)

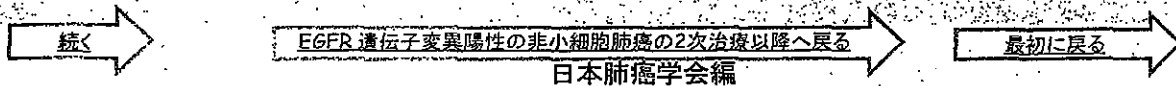
3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809-18.
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial (II)

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)

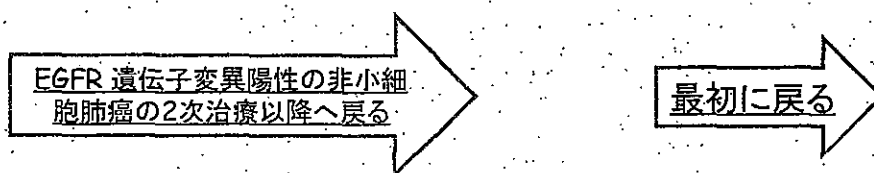
7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib (IV)



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)

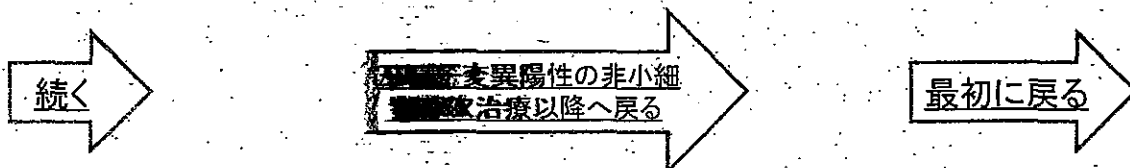
標準的ファーストライン化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮する。



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の3次治療 PS0-1

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

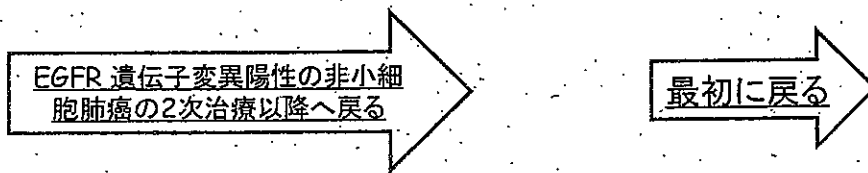
EGFR 遺伝子感受性異常が無い非小細胞肺癌の2次治療化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、EGFR 遺伝子感受性異常が不明な非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法の治療成績を考慮する。



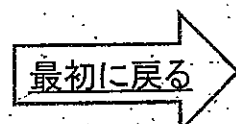
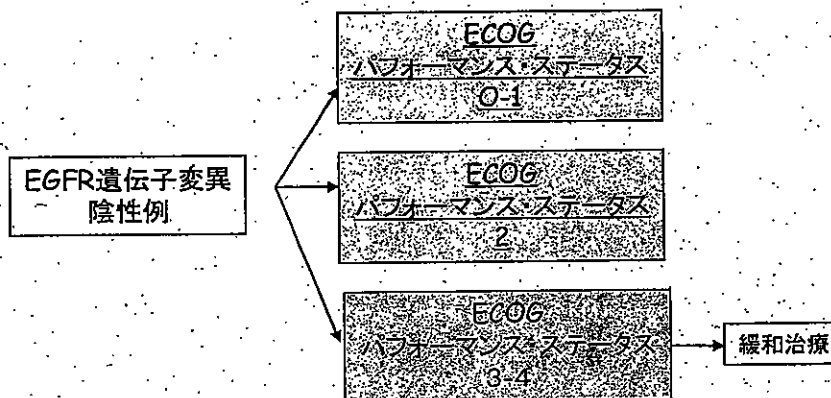
EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の3次治療-PS2

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が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が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



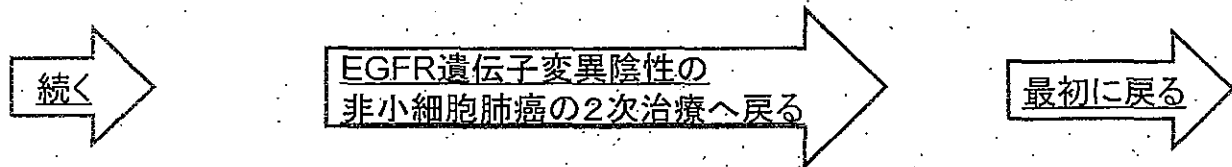
EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療:PS0-1

- 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-

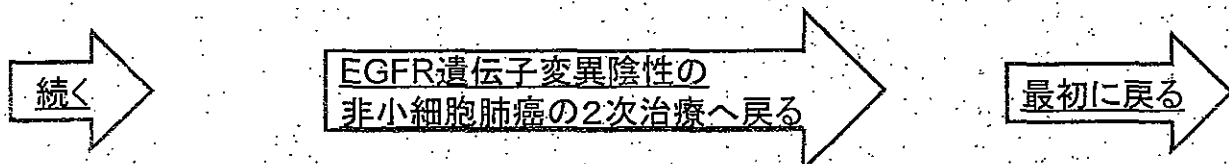
②PEM

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-

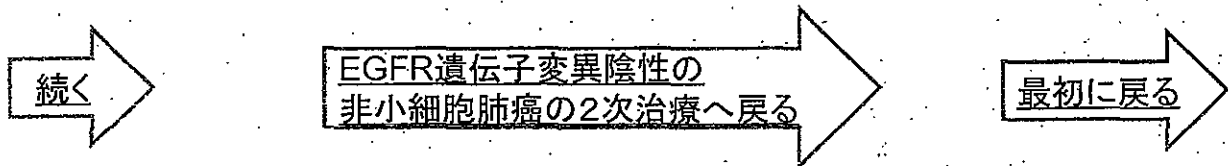
③erlotinib

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⁵⁻⁷⁾。

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

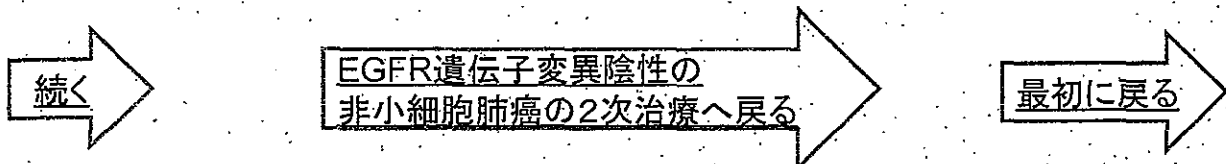
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、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-

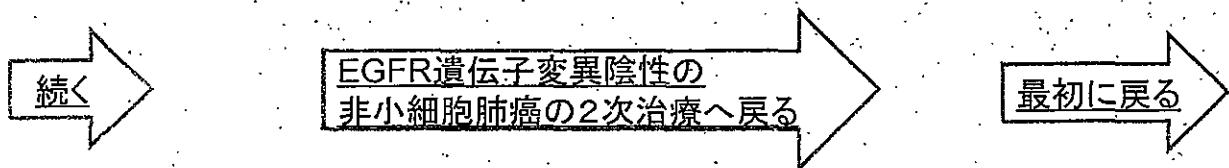
EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療 PS2

- 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-

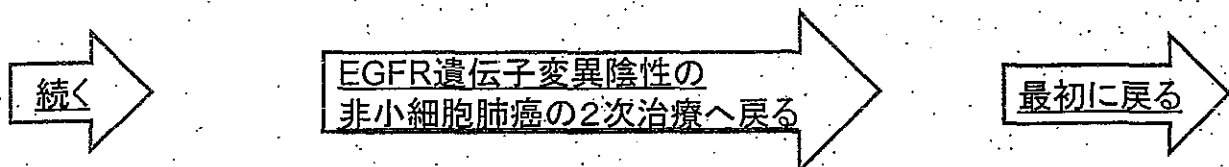
②PEM

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-

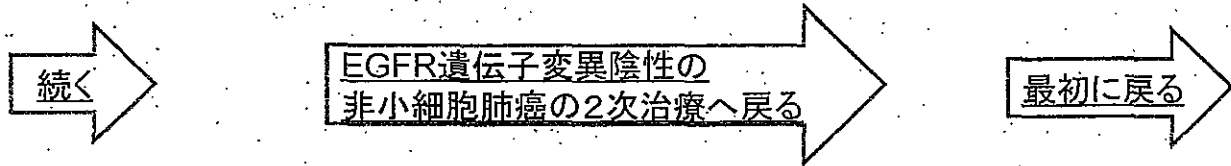
③erlotinib

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

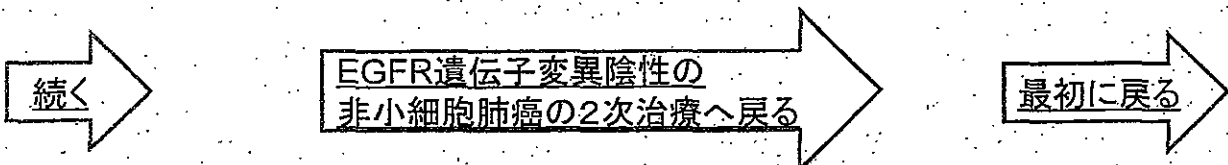
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、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+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)

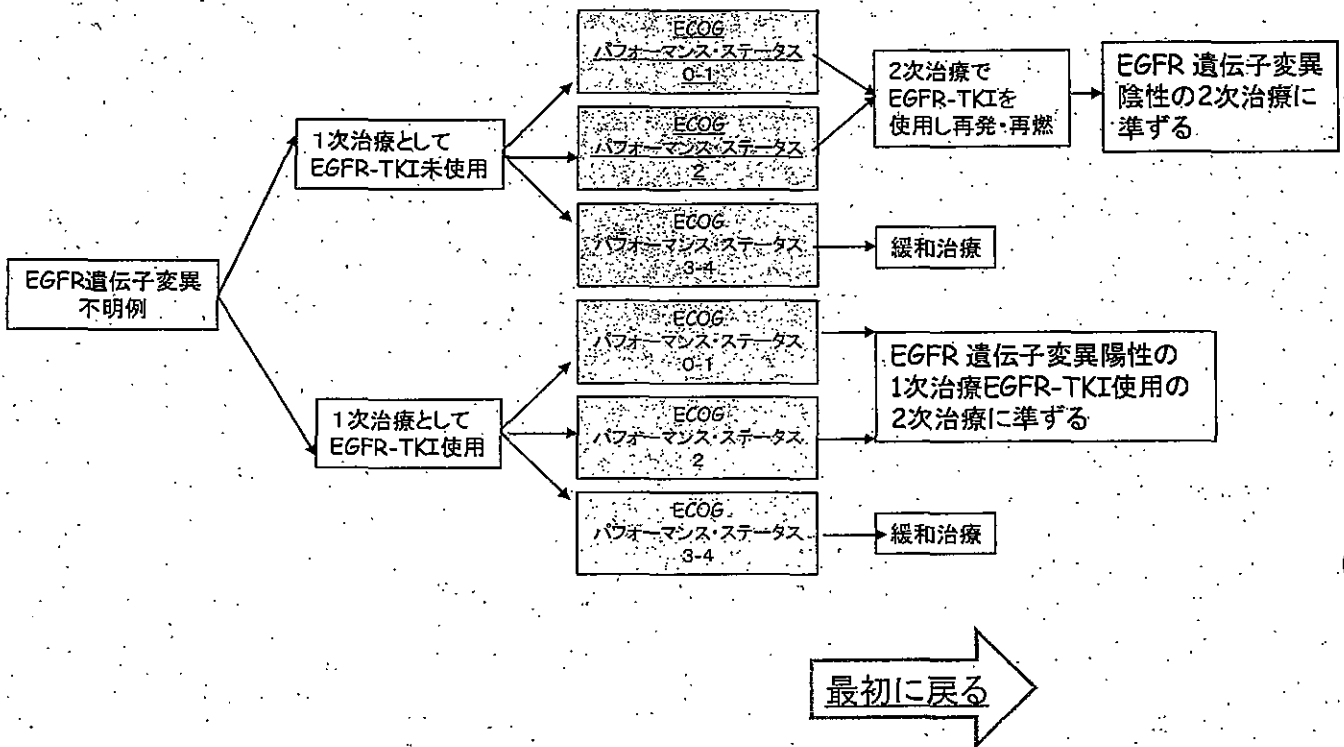
EGFR遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

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

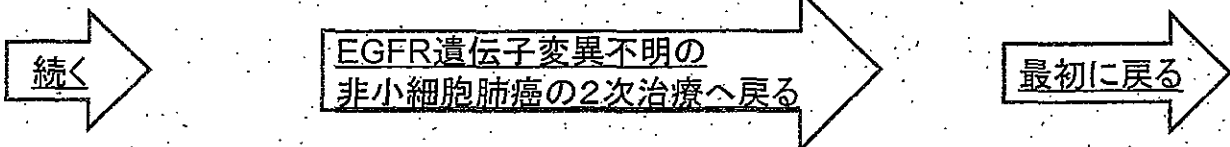
EGFR 遺伝子変異不明の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用の2次治療:PSO-1

- 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。



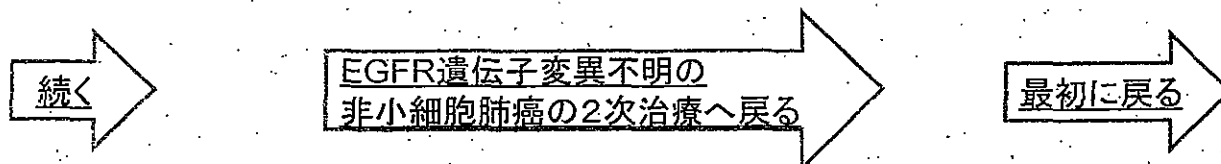
②PEM

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-

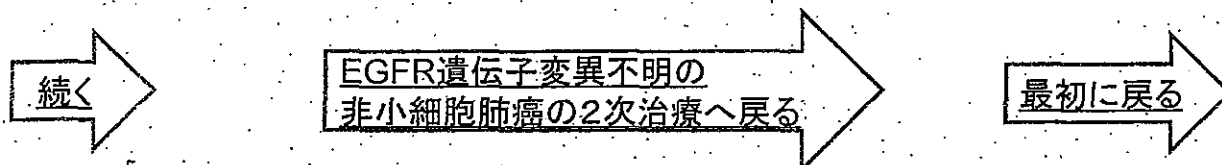
③erlotinib

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。

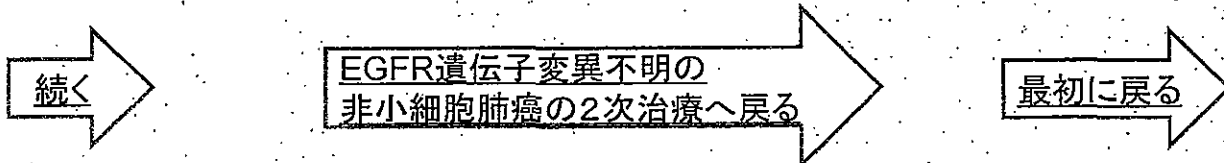
⑤併用療法

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。

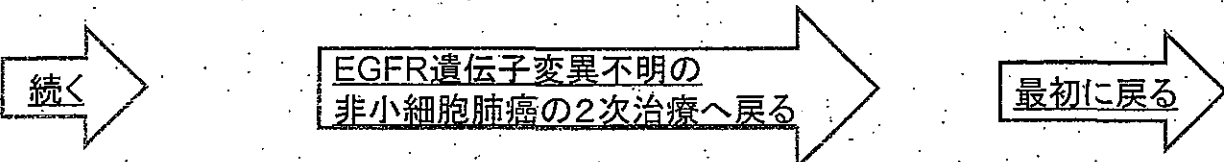
i)PSO-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にしたgefitinibとplaceboの無作為化比較第Ⅲ相試験であるISEL試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(8% vs 1%)ものの、主要評価項目であるMST、また1年生存率は、それぞれgefitinib群で5.6ヶ月、27%であり、placebo群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった(p<0.087)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月;p=0.012)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5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

-75-

- 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) Schutte 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 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

日本肺癌学会編

-76-

- 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60 mg/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-

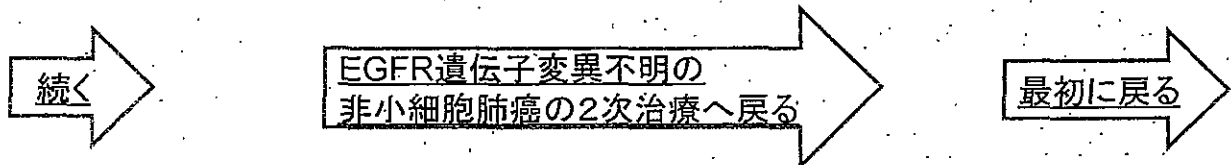
②PEM

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-

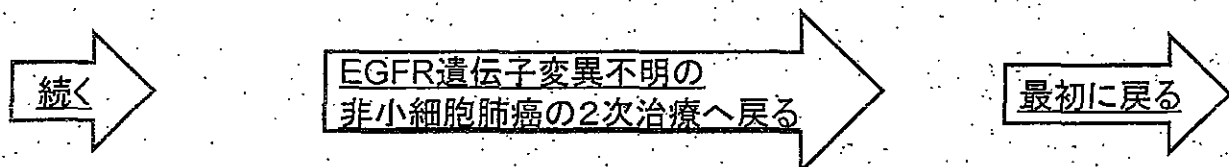
③erlotinib

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

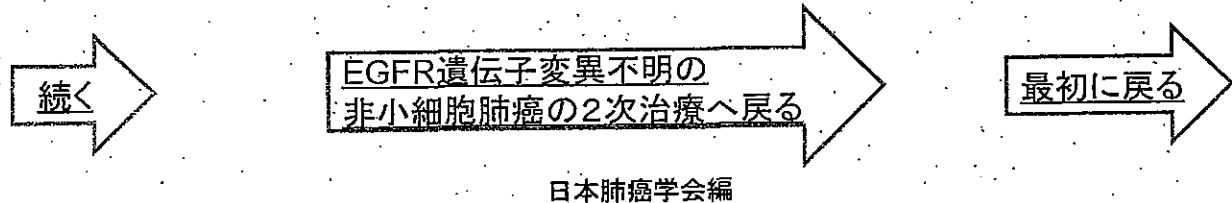
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS($p=0.666$)、RR($p=0.979$)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少($p<0.0001$)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、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。



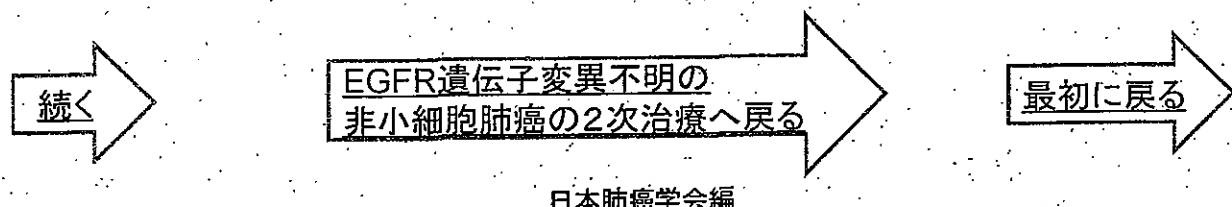
⑥gefitinib

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) 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 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-

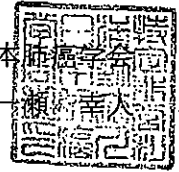
終了

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>