

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

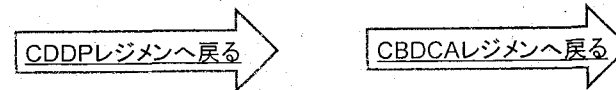
-33-

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(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)



日本肺癌学会編

-35-

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)、ただしベバズマブについてはプラチナ併用療法終了後、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⁾。

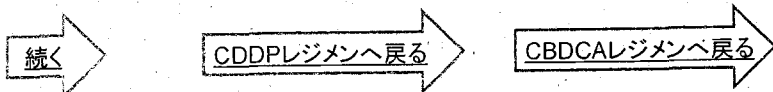
②2剤併用治療後の維持療法も含めたメタ・アナリシスをLimaら、Soonらが報告している。両報告とも、長期投与によってPFSの延長は認めるものの(両報告ともHR 0.75, p<0.0001)、Limaらの報告では、OSへの寄与は認められなかった(HR 0.78, p=0.96)^{38, 39)}。Soonらのメタ・アナリシスでは、維持療法を行うことでOSは有意差に延長していた(HR 0.92, p<0.03)が、その差はわずかであり、毒性の増強とQOLの低下を伴っていた³⁹⁾。

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。ただしベバズマブについてはプラチナ併用療法終了後、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

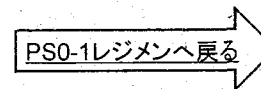
-34-

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



日本肺癌学会編

-36-

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

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 臨床上的適用性
- 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 1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

日本肺癌学会編

-40-

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-

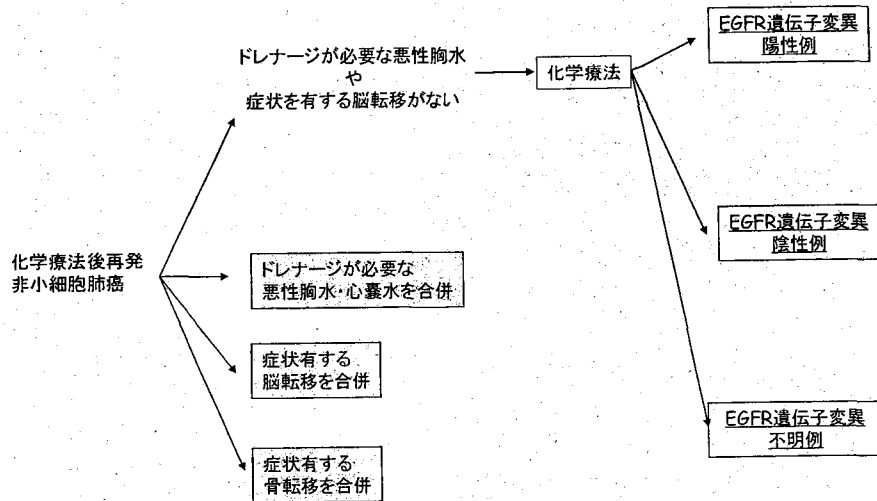
本文中に用いた略語及び用語の解説

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

日本肺癌学会編

-42-

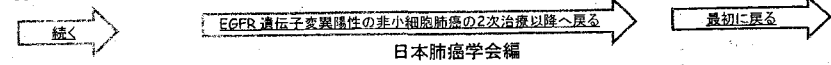
再発・増悪後非小細胞肺癌の治療



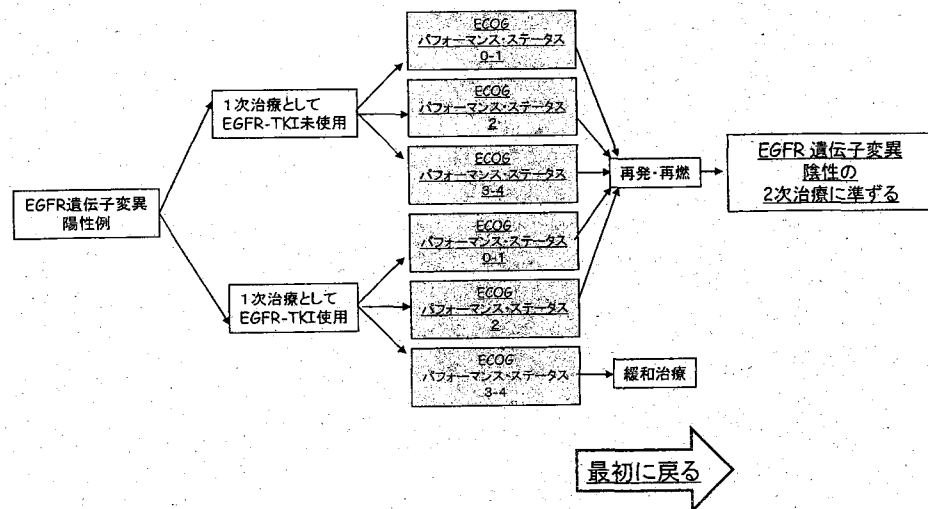
EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌1次治療EGFR-TKI未使用例の2次治療:PSO-1

EGFR-TKI の投与を行うよう勧められる(A)

- ① gefitinib
- 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。
 - 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⁾。
 - 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⁾。
 - 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は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⁾。
 - EGFR 遺伝子変異のある症例における解析
 - 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⁾。
 - 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(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Ⅲ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。

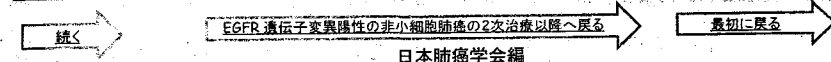


EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の2次治療以降



- ② erlotinib
- 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。
 - 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⁸⁾。
 - 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⁹⁾。
 - 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(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: 1627-37.
 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 (I)
 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 (I)
 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) Kudo 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の2次治療以降へ戻る

最初に戻る

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) 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⁹⁾。
 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. (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) Kudo 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)

続く

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)

①gefitinib
 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とした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とした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とした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は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) 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。

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

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。

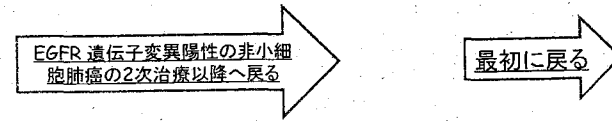
6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study. (IV)
7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and 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:PS2

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PS2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)

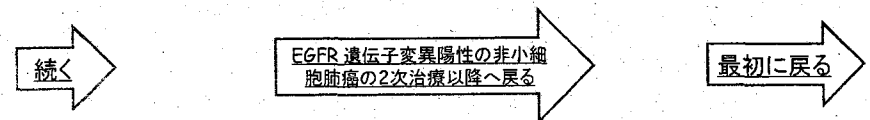
標準的ファーストライン化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮する。



EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の3次治療:PS0-1

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)

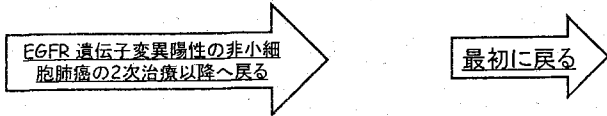
EGFR 遺伝子感受性異常が無いが不明非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、EGFR 遺伝子感受性異常が無いが不明非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法の治療成績を考慮する。



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か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か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。



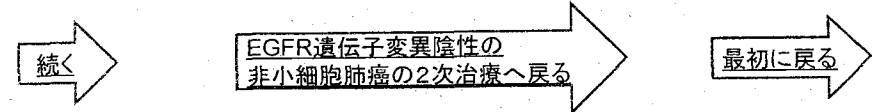
日本肺癌学会編

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)
- 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られ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られるだけの根拠が明確でない(C)

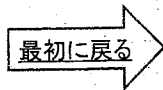
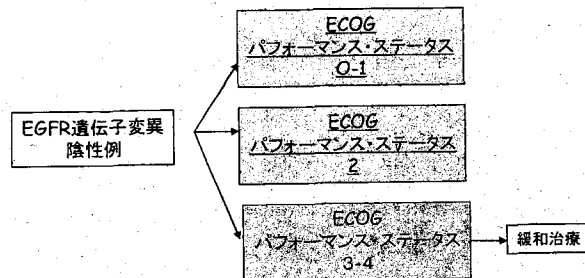
①DTX
 プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたDTXの第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはDTX(100mg/m² or 75mg/m²) vs VNR or IFMの比較試験でMSTでは有意差を認めないもDTX75mg/m²群でコントロール群と比較してRR、26週PFS率、1年生存率の有意な改善を認めた¹²⁾。また、DTX(100mg/m² or 75mg/m²)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、DTX75mg/m²、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でDTX群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOL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

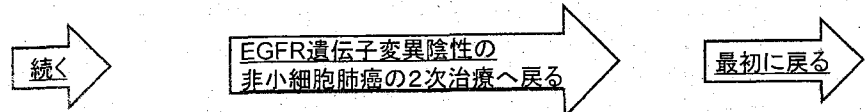
EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療



日本肺癌学会編

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,0.68-1.02;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

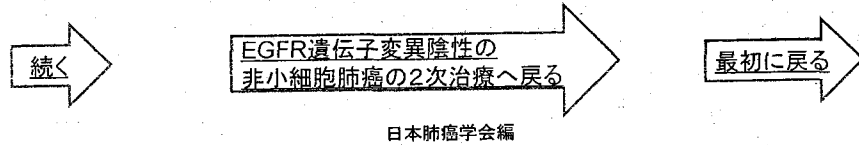
③erlotinib

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)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7.7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。



④weekly DTX

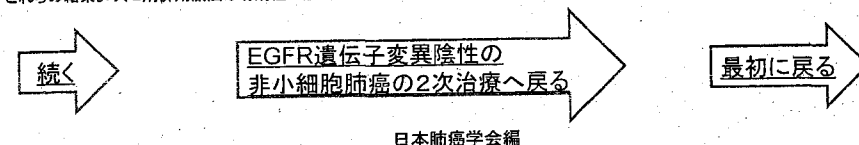
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少症の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS(p=0.666)、RR(p=0.979)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少(p<0.0001)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST(p=0.2449)、RR(p=0.43)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。

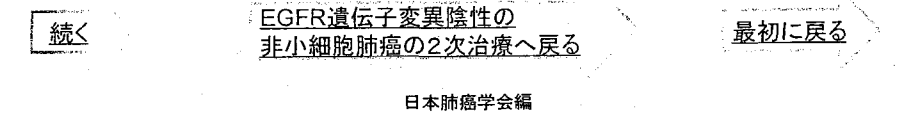
⑤併用療法

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血小板減少が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。



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) 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. (I)
11) 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)
12) 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)
13) 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)
14) Scagliotti G, et al. The Oncologist 2008;14:253-263. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies (I)
15) 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)
16) 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)



17) 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)
18) 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)
19) 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)
20) 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)
21) 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)
22) Lai C-L, et al. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(12)700-06. Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Daily 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)
23) 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)
24) 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)
25) Wachters 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 IIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
26) 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)
27) 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)
28) 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)

