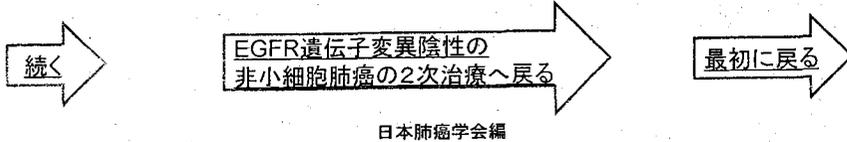


EGFR 遺伝子変異陰性の非小細胞肺癌の2次治療: PS2

- 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。一つは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⁾。

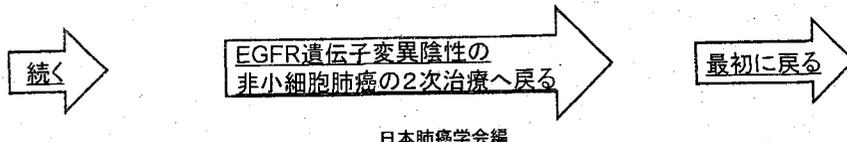
これらの結果よりプラチナ製剤を含む併用化学療法を使用した患者にはDTX(60mg/m²)の3週毎投与を行うよう勧められる。



日本肺癌学会編

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。



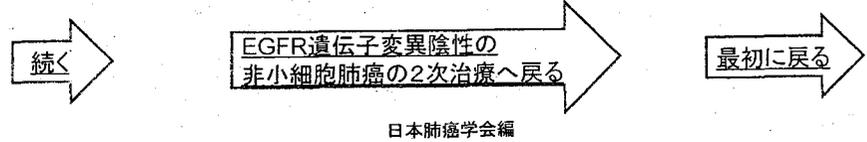
日本肺癌学会編

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(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。



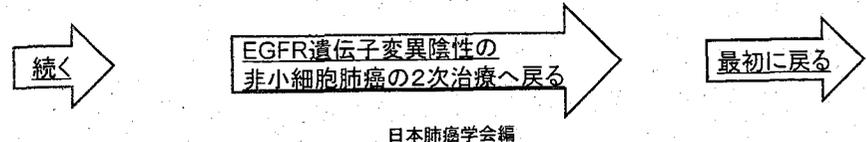
日本肺癌学会編

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5.6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=0.0009)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、毒性を有意に増や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

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 (I)

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. (I)

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 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)

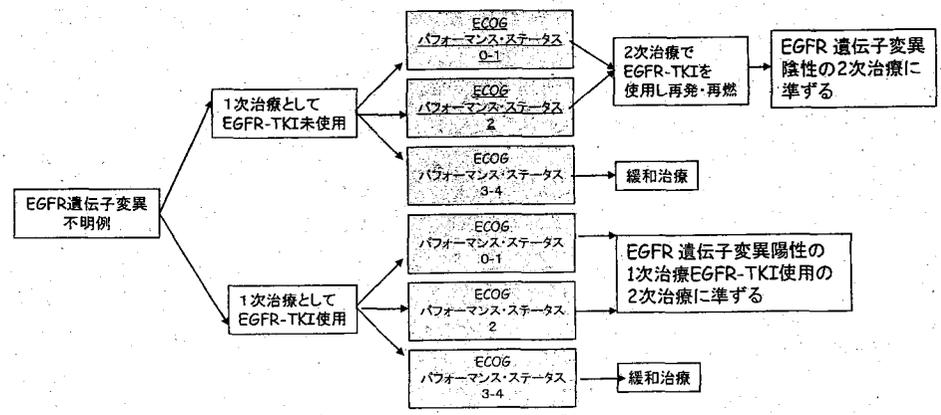
15) Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22:1589-97. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy (II)

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)

EGFR 遺伝子変異不明の非小細胞肺癌の2次治療 以降



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

最初に戻る

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) Wächters 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)

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)
- ④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)
- ⑤DTX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)
- ⑥2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)
- ⑦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¹³⁾。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%、MS17.8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。

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

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

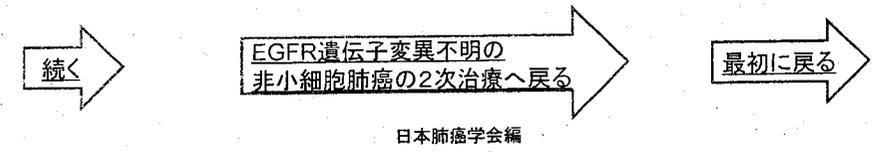
②PEM

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¹⁹⁾。

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¹⁹⁾。

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。



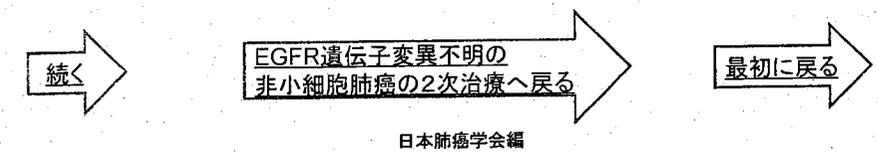
③erlotinib

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比較第Ⅲ相試験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%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(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²⁰⁾。

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。



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。

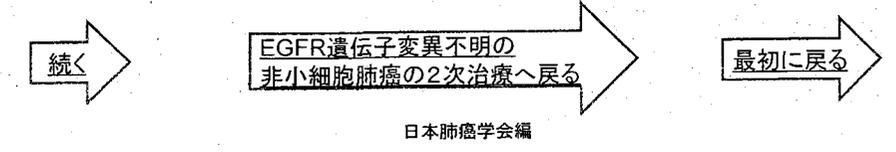
この結果より、DTXのweekly投与は本邦承認用量で無く臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。

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)、16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。

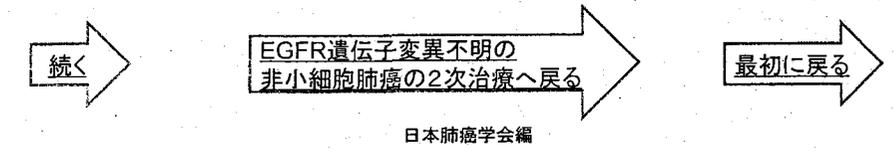
i)PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者を対象にしたgefitinibとplaceboの無作為化比較第Ⅲ相試験であるISEL試験において、RRではgefitinib群が有意に優れていた(8% vs 1%)もの、主要評価項目であるMST、また1年生存率は、それぞれgefitinib群で5.6ヶ月、27%であり、placebo群で5.1ヶ月、21%であり両群間に統計学的有意差を認めなかった(p<0.087)。しかし、サブグループ解析では、腺癌(6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)では有意差を認めないも、非喫煙者(8.9ヶ月 vs 6.1ヶ月,p=0.012)、アジア人種(9.5ヶ月 vs 5.5ヶ月,p=0.01)では、gefitinibの延命効果を認めたり。

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、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

日本肺癌学会編

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

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

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

EGFR遺伝子変異不明の
非小細胞肺癌の2次治療へ戻る

最初に戻る

日本肺癌学会編

18) Cullen MH, et al. Annals of Oncology 2008; 19: 939-945.
 A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (IV)

19) Gervais R, et al. Annals of Oncology 2005; 16: 90-96.
 Phase II randomized trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) (II)

20) Gridelli C, et al. Br J Cancer 2004; 91: 1996-2004
 A randomized clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study (II)

21) Schuette W, et al. J Clin Oncol 2005; 23:8389-95.
 Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel (II)

22) Camps C, et al. Annals of Oncology 2006; 17: 467-72.
 Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial (II)

23) Chen Y-M, et al. CHEST 2006; 129:1031-38
 A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy (II)

24) Lai C-L, et al. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(12):700-06
 Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (II)

25) Bria E, et al. Cancer Treatment Reviews 2006; 32: 583-87
 Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials (I)

26) Maio MD, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1377-82.
 Individual Patient Data Meta-Analysis of Docetaxel Administered Once Every 3 Weeks Compared With Once Every Week Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (I)

27) 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 IIIB-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)

28) Peclatides 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

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、2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

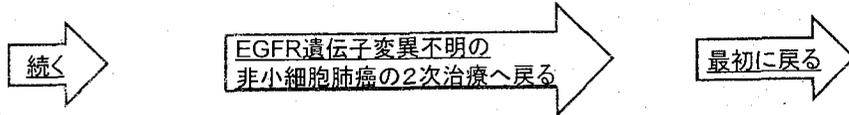
②PEM

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にて同等の結果が報告された。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。



④weekly DTX

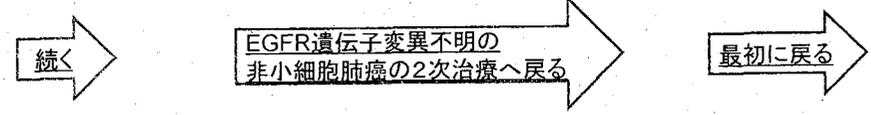
2次治療におけるDTXのweekly投与とDTXの通常投与との比較試験は6本報告されている。これらの試験では、奏効率と生存期間で両群に有意差は認めないも、Grade3/4の好中球減少の発現や発熱性好中球減少の発症が減少している試験が多く、一部では有意差を持ってweekly投与で減少していた¹⁹⁻²⁴⁾。これらの試験のメタアナリシスは2本報告されており、6本全ての報告のメタアナリシスでは、OS(p=0.666)、RR(p=0.979)で有意差を認めず、Grade3/4好中球減少(p<0.0001)は有意差を持ってweekly投与で良好であった²⁵⁾。また、5本の報告のメタアナリシスにおいても、MST(p=0.2449)、RR(p=0.43)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



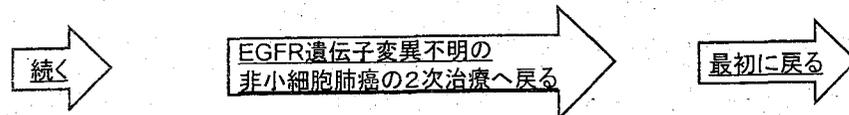
③erlotinib

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はほぼ一定の延命効果が得られた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%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⁾。

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。



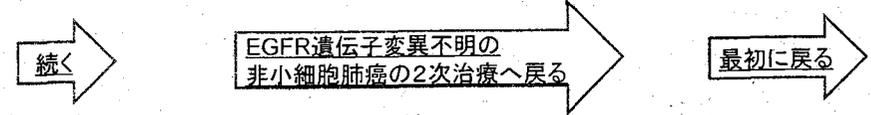
⑥gefitinib

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は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、非喫煙者)を有する場合には、6カ月以降のPFSについてはゲフィチニブがCBDCA+PACより優れていることも事実である³⁾。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 2008; 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

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

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) Wachtors 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

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 瀬 幸人



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

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