

日本肺癌学会
肺癌診療ガイドライン
2013年版

IV期非小細胞肺癌1次治療

文献検索と採択

Pubmedを用いて以下を検索:

Key words: lung cancer, chemotherapy

Limitation:

言語;English

文献;Clinical trial, Meta analysis, Randomized controlled trial

期間: 2004/12/1-2011/8/31

期間: 2011/9/1-2012/6/30

2445編

328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、論文化されていない重要な学会報告は上記以外でも採用

207編 + 学会抄録38編

36編 + 学会抄録12編

最終的に66編(53編+学会抄録13編)採用

主な変更点

1. 推奨グレードの変更

変更箇所	変更前	変更後
非扁平上皮癌EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性もしくは不明症例に対するEGFR-TKI	C1	C2
ノンプラチナ併用療法	A	B
非扁平非小細胞肺癌に対するベバシズマブ	A	B
PEMのContinuation maintenance	C1	B
高齢者に対するベバシズマブ	C1	C2

2. 記述内容の追加、削除、変更など

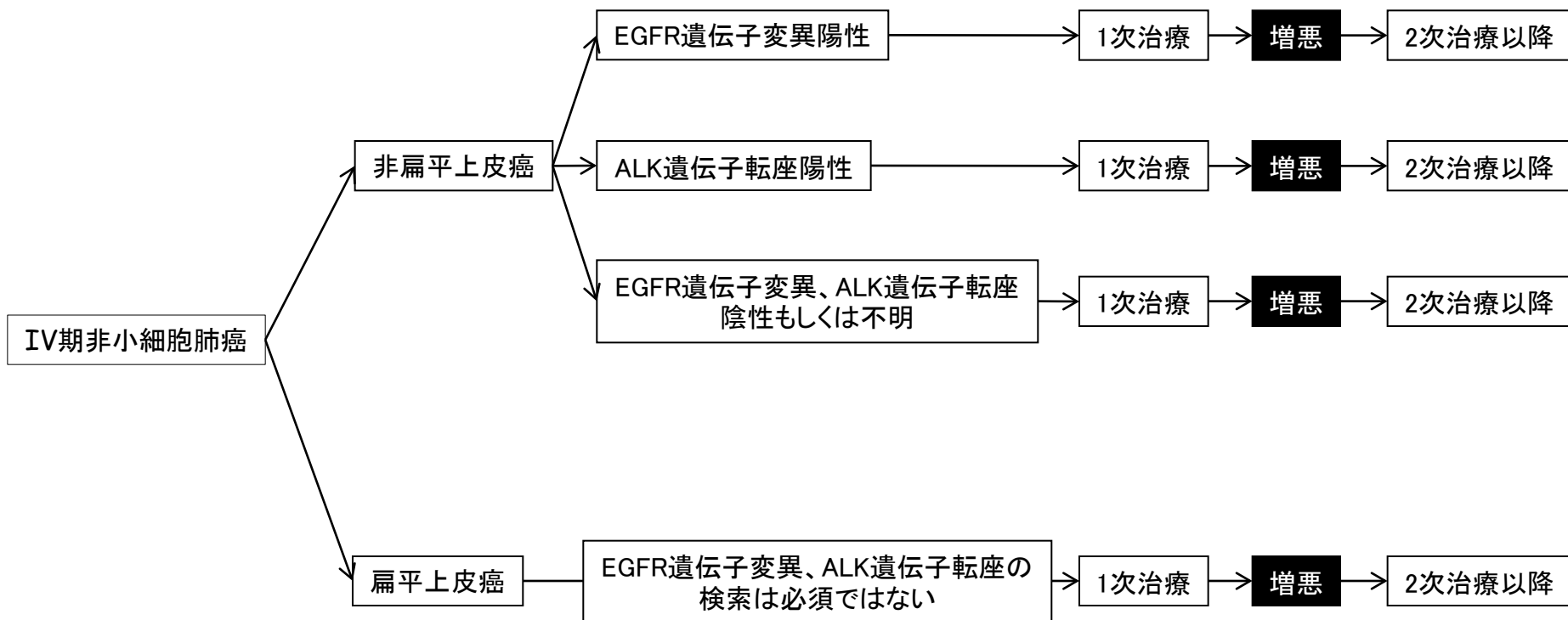
- CDDPとCBDCAに関する記載を削除
- ベバシズマブの項の高リスク群から「脳転移を有するもの」を削除
- PEMの記載を非扁平上皮癌から扁平上皮癌の項目に変更
- 高齢者の定義を追加
- 維持療法の定義を追加
- Bevacizumab推奨レジメンからCDDP+GEM+Bevを削除
- 維持療法レジメン、内服療法レジメンを追加

本文中に用いた略語及び用語の解説

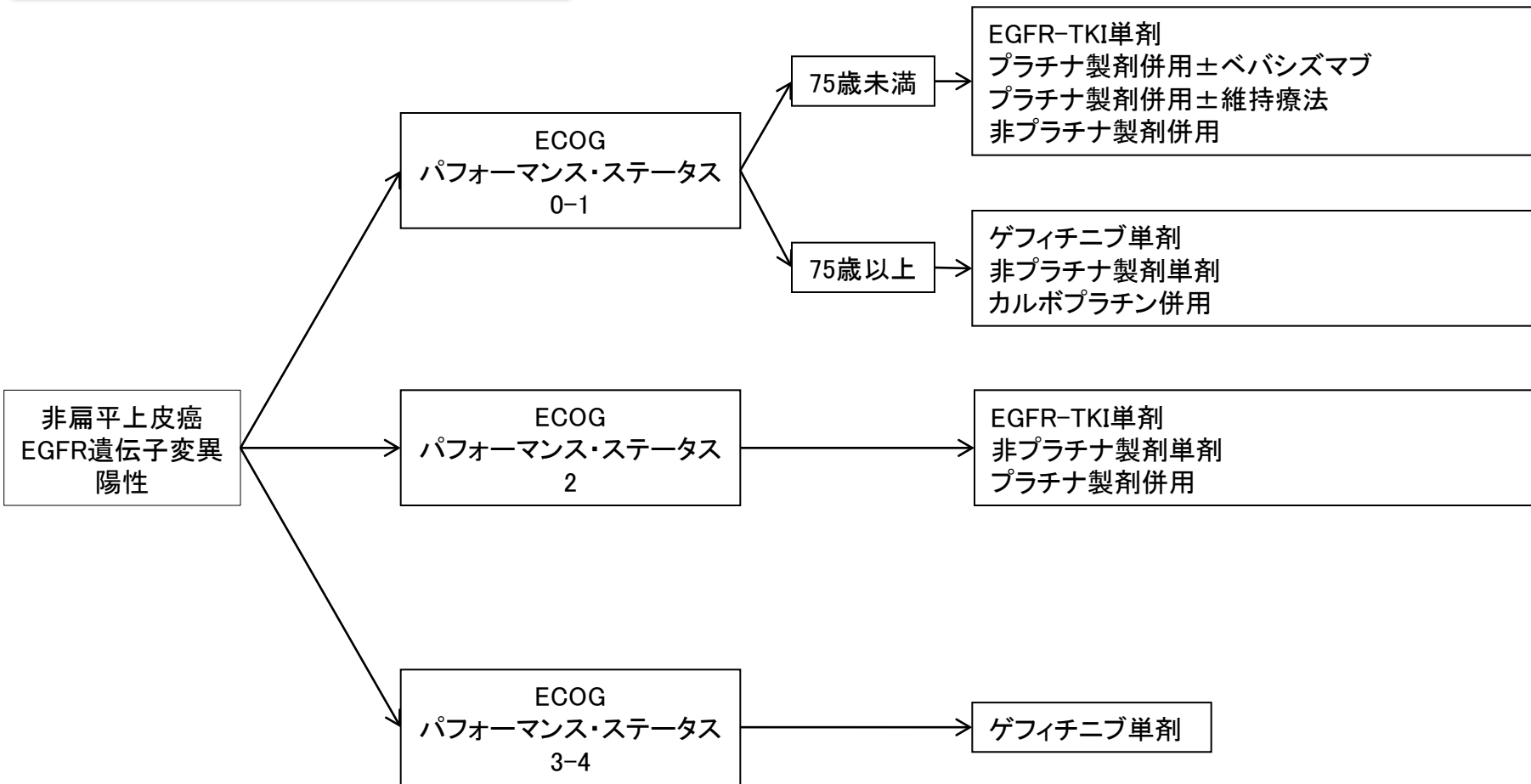
CBDCA	カルボプラチン
CDDP	シスプラチン
GEM	ゲムシタビン
PTX	パクリタキセル
DTX	ドセタキセル
CPT-11	イリノテカン
PEM	ペメトレキセド
VNR	ビノレルビン
プラチナ製剤	CDDPとCBDCAの総称

EGFR, epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ALK, anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ECOG, eastern cooperative oncology group	米国東海岸癌臨床試験グループ
PS, performance status	一般状態
QOL, quality of life	生活の質
TKI, tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
OS, overall survival	全生存期間
PFS, progression free survival	無増悪生存期間
ORR, objective response rate	客観的奏効率

IV期非小細胞肺癌の治療



IV期非小細胞肺癌の1次治療

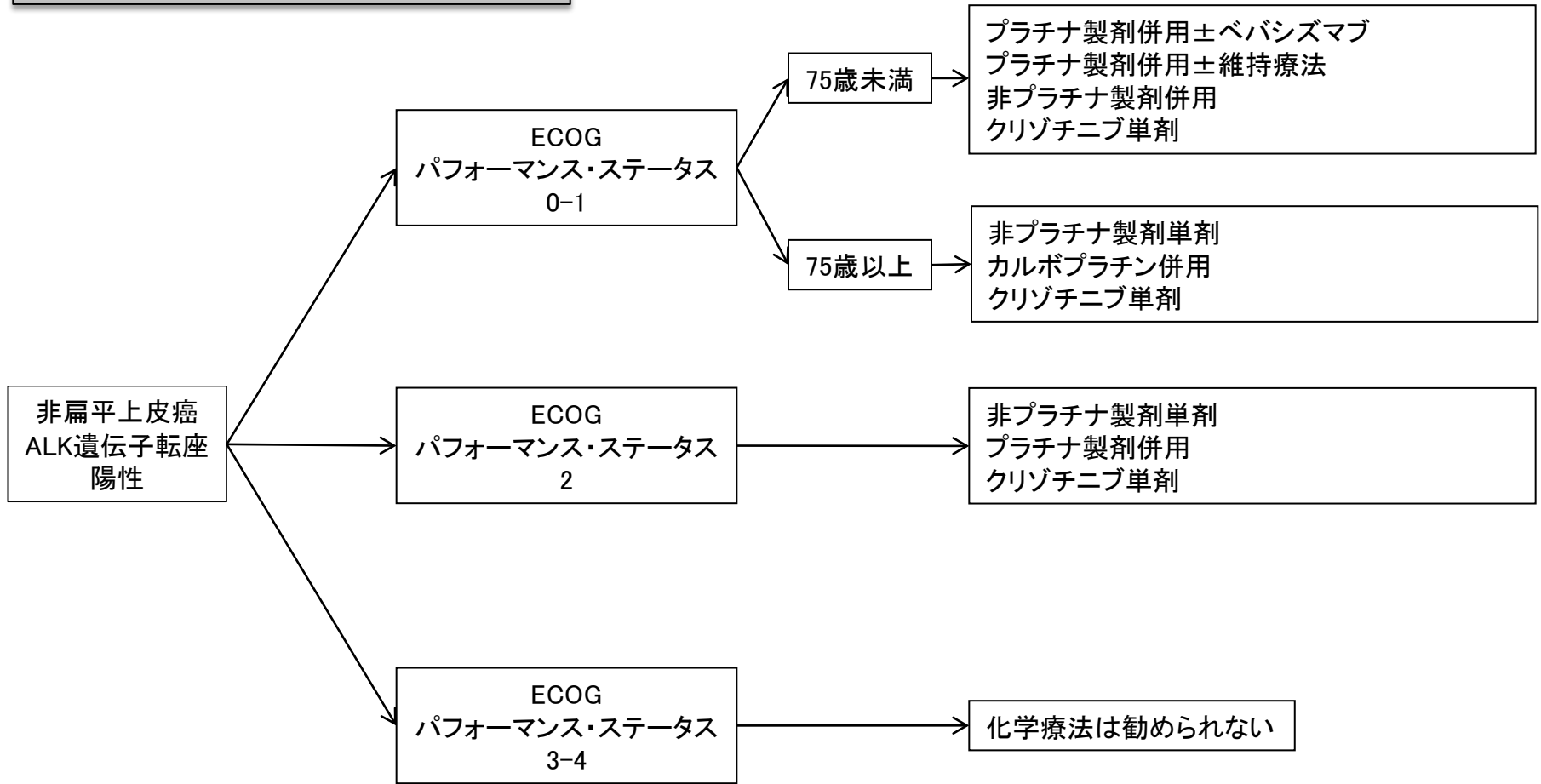


ECOG パフォーマンス・ステータスの解説⇒

高齢者の定義の解説⇒

注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

IV期非小細胞肺癌の1次治療

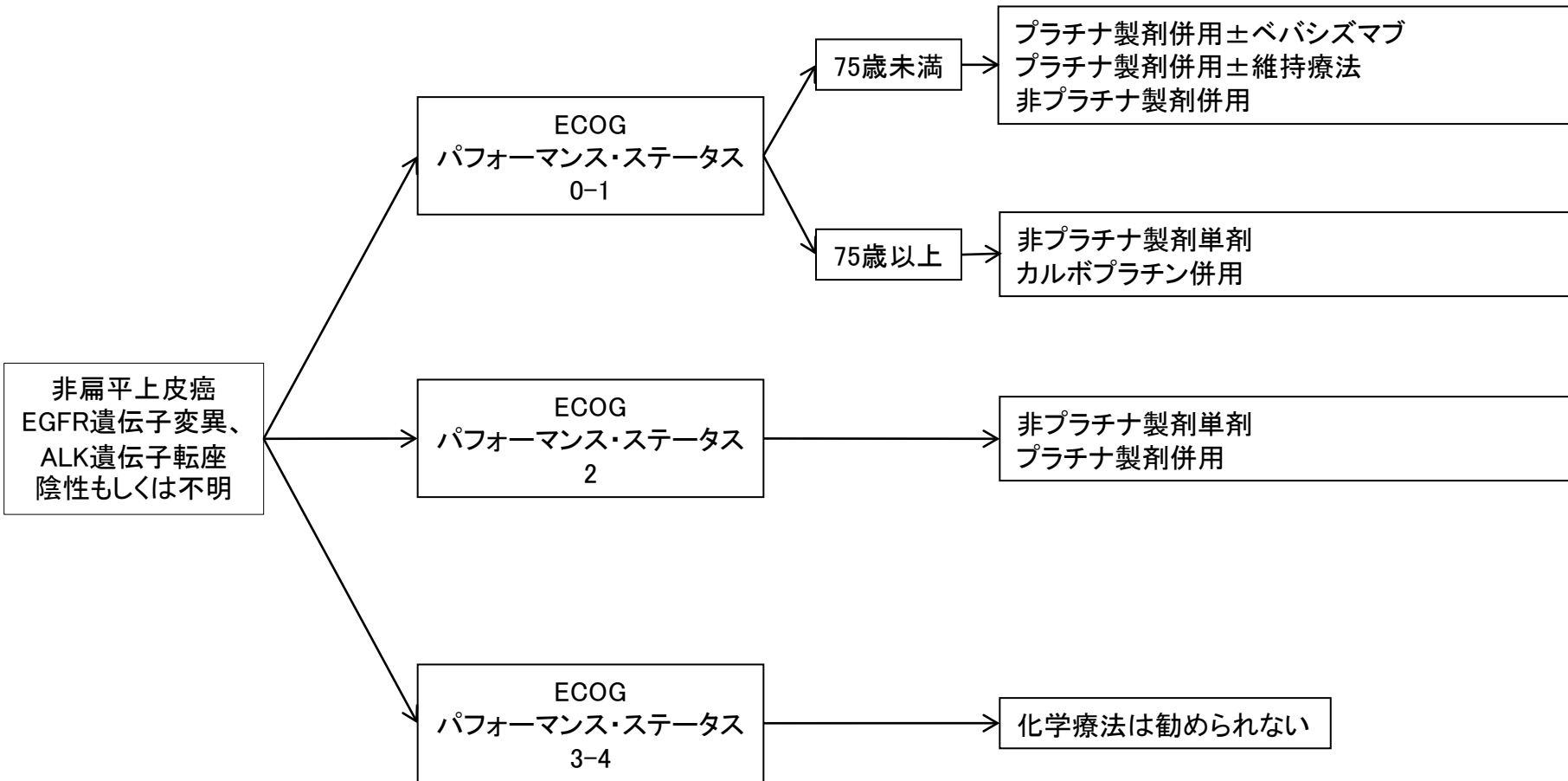


ECOG パフォーマンス・ステータスの解説⇒

高齢者の定義の解説⇒

注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

IV期非小細胞肺癌の1次治療

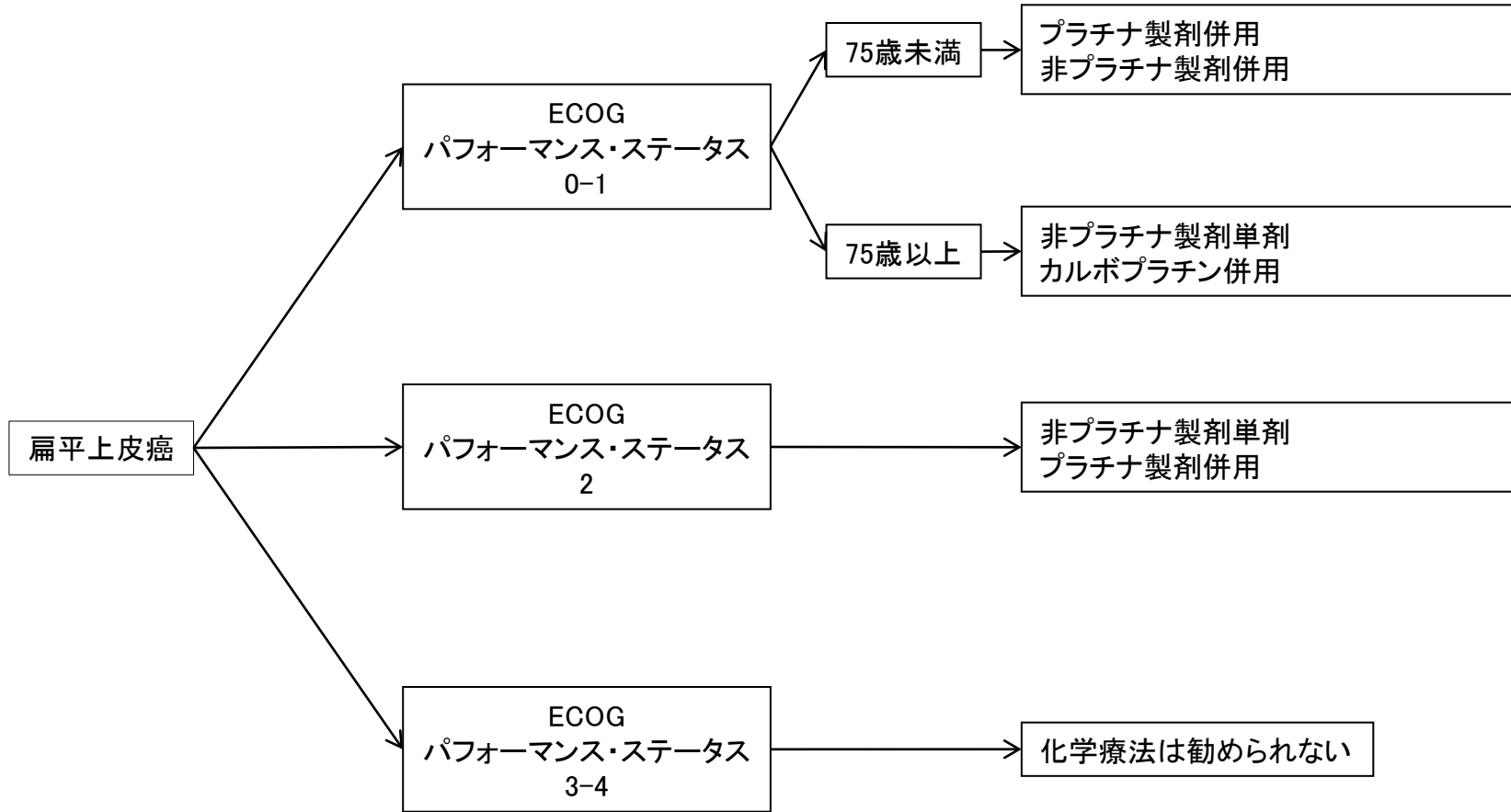


ECOG パフォーマンス・ステータスの解説⇒

高齢者の定義の解説⇒

注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

IV期非小細胞肺癌の1次治療



ECOG パフォーマンス・ステータスの解説⇒

高齢者の定義の解説⇒

注)ただし緩和治療については、PSの如何にかかわらず、必要に応じがん治療と併行して行う。

IV期非小細胞肺癌の1次化学療法

ECOG PS 0-2で全身状態良好なIV期非小細胞肺癌患者に対する化学療法は生存期間を延長し、QOLも改善することから、行うよう勧められる。(A)

メタ・アナリシスによって化学療法が緩和治療に対して有意に生存に寄与していることが示されている¹⁾。これは1年生存率にして9%(20%から29%)の改善、もしくは約1.5カ月のOS延長に値する。また、Baggstromらは第3世代抗がん剤を用いたレジメンの検討を行い、第3世代単剤治療でも緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示していることを示した²⁾。

一方で重大な毒性については、別のメタ・アナリシスで進行非小細胞肺癌における化学療法の治療関連死が1.26%であったと報告されており、その内訳は発熱性好中球減少、虚血や血栓などの心血管系の毒性、肺炎や間質性肺障害などの肺毒性であった³⁾。

QOLに関しては、第3世代抗がん剤単剤と緩和治療との比較において前者でのQOL改善が報告されている⁴⁾。また、SederholmらはGEMとCBDCA+GEMの第III相試験において、後者がOS・PFS延長を示すと同時にQOLは同等であったとしている⁵⁾。ゲフィチニブ単剤はEGFR遺伝子変異陽性患者を対象としたCBDCA+PTXとの第III相試験においてQOL指標の一部が有意に優れていた事が示されている⁶⁾。

以上より、ECOG PS 0-2で全身状態良好なIV期非小細胞肺癌患者に対する化学療法は、治療関連死を含む毒性のリスクはあるが生存期間を延長しQOLを改善することより行うよう勧められる。

- 1) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12(5):CD007309
[Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer.](#) (I)
- 2) Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(9):845-53.
[Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis.](#) (I)
- 3) Fujiwara Y, Hotta K, Di Maio M, et al. Ann Oncol. 2011;22(2):376-82.
[Time trend in treatment-related deaths of patients with advanced non-small-cell lung cancer enrolled into phase III trials of systemic treatment.](#) (I)
- 4) Anderson H, Hopwood P, Sstephens RJ, et al. Br J Cancer. 2000;83(4):447-53.
[Gemcitabine plus best supportive care \(BSC\) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer.](#) (II)
- 5) Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. J Clin Oncol. 2005;23(33):8380-8.
[Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group.](#) (II)
- 6) Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Oncologist. 2012;17(6):863-70
[Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial.](#) (II)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性
PS 0-1, 75歳未満

①EGFR-TKI単剤もしくは1次治療で推奨される細胞障害性抗がん剤を行うよう勧められる。(A)

* 細胞障害性抗がん剤のレジメンについては非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性もしくは不明)の項におけるPS 0-1, 75歳未満の項目を参照する事。

①EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌を対象にしたゲフィチニブ単剤とプラチナ製剤併用療法の第III相試験(WJTOG3405試験⁷⁾・NEJ002試験⁸⁾)においてゲフィチニブ単剤はPFSの有意な延長を示し、後者では更にQOL指標の一部が改善することも示されている⁶⁾。エルロチニブ単剤については同様のデザインの第III相試験(OPTIMAL試験⁹⁾・EURTAC試験¹⁰⁾)が中国・欧州で行われ、ともにプラチナ製剤併用療法に対するPFSの有意な延長が報告された。

一方で1次治療におけるEGFR-TKI単剤とプラチナ製剤併用療法の比較において、OSにおける優越性は示されておらず¹⁰⁾⁻¹³⁾、同様の対象におけるRosellらの大規模研究¹⁴⁾でも1次から3次治療のエルロチニブ単剤はPFSに有意差を認めなかった。現時点でEGFR遺伝子変異陽性例に対するEGFR-TKI単剤の最適な投与時期について結論は出ていない。

- 7) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-8.
[Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor \(WJTOG3405\): an open label, randomised phase 3 trial.](#) (II)
- 8) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
[Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.](#) (II)
- 9) Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.
[Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer \(OPTIMAL, CTONG-0802\): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.](#) (II)
- 10) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46.
[Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer \(EURTAC\): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.](#) (II)
- 11) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. J Clin Oncol. 29: 2011(suppl; abstr 7519)
Final overall survival results of NEJ002, a phase 3 trial comparing gefitinib to carboplatin plus paclitaxel as the first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutations. (II)
- 12) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. J Clin Oncol. 30, 2012(suppl; abstr 7521)
Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). (II)
- 13) Zhou C, Wu YL, Liu X, et al. J Clin Oncol. 30, 2012(suppl; abstr 7520)
Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). (II)
- 14) Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):958-67.
[Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.](#) (III)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性
PS 0-1, 75歳以上

①1次治療で推奨される細胞障害性抗がん剤を行うよう勧められる。(A)

* 細胞障害性抗がん剤のレジメンについては非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性もしくは不明)の項におけるPS 0-1, 75歳以上の項目を参照する事。

②ゲフィチニブ単剤を行うよう考慮してもよい。(C1)

①② 75歳以上のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌を対象として、国内でゲフィチニブ単剤の単アーム第II相試験が行われ¹⁵⁾、ORR 74%、PFS 12.3カ月と若年者と同等の有効性と安全性が報告されている。エルロチニブ単剤については第III相試験(OPTIMAL試験⁹⁾・EURTAC試験¹⁰⁾)における65歳以上のサブセットで若年者と同様の効果が報告されているが、安全性に関する検討は不明である。また、高齢は間質性肺障害発症の危険因子であることが報告されており、注意が必要である¹⁶⁾。

75歳以上のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌におけるEGFR-TKIと細胞障害性抗がん剤との比較試験のデータは少なく、高齢者においてはゲフィチニブ単剤の推奨グレードをC1とした。

15) Minegishi Y, Maemondo M, Okinaga S, et al. J Clin Oncol. 28:15s, 2010(suppl; abstr 7561)

First line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations; multi center phase II trial (NEJ 003 study). (III)

16) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, 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)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性

PS 2

①EGFR-TKI単剤もしくは1次治療で推奨される細胞障害性抗がん剤を行うよう勧められる。(A)

* 細胞障害性抗がん剤のレジメンについては非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性もしくは不明)の項におけるPS 2の項目を参照する事。

①EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌を対象としたエルロチニブ単剤とプラチナ製剤併用療法の第III相試験(OPTIMAL試験⁹⁾・EURTAC試験¹⁰⁾)において、PS 2は各々7%、14%含まれておりPS 0-1と同等の有効性が示されている。一方で、PS 2以上は間質性肺障害発症の危険因子であることが報告されており¹⁶⁾注意が必要である。

IV期非小細胞肺癌の1次治療 非扁平上皮癌、EGFR遺伝子変異陽性 PS 3-4

ゲフィチニブ単剤を行うよう考慮してもよい。(C1)

PS 3-4に対しては細胞障害性抗がん剤の適応はない。

InoueらはEGFR遺伝子変異陽性だがPS 3-4が大多数を占める予後不良群を対象としてゲフィチニブ単剤の投与を行い、80%近くでPSが改善し、ORR 66%、OS 17.8カ月、PFS 6.5カ月と極めて良好な治療効果が得られたとしている¹⁷⁾。一方でPS不良、男性、喫煙歴、既存の間質性肺炎、正常肺領域が少ないもの、心疾患を合併したものなどで間質性肺障害発症のリスクが高いことが報告されており^{16),18)}、慎重な検討も必要である。よって、PS 3-4に対してはゲフィチニブ単剤を推奨グレードC1とした。

17) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. J Clin Oncol. 2009;27(9):1394-400.

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

18) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. J Clin Oncol. 2006;24(16):2549-56

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

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌、ALK遺伝子転座陽性

PS 0-1, 75歳未満

PS 0-1, 75歳以上

PS 2

①1次治療で用いられる細胞障害性抗がん剤を行うよう勧められる。(A)

* 細胞障害性抗がん剤のレジメンについては非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性もしくは不明)の項におけるPS 0-1, 75歳未満、PS 0-1, 75歳以上、PS 2の項目を参照する事。

②クリゾチニブ単剤を行うよう考慮してもよい。(C1)

①、②ALK遺伝子転座陽性に対するクリゾチニブ単剤はPS 0-2が大部分を占める第I/II相試験にてORR 61%、PFS 10カ月と良好な結果を示した^{19),20)}。またレトロスペクティブ解析の結果から、ALK遺伝子転座陽性例ではクリゾチニブ単剤投与の有無によってOSが大きく異なる事が示唆されている²¹⁾。

以上、ALK遺伝子転座陽性例におけるクリゾチニブ単剤の有効性は示されているが、その大半は既治療例でのデータである。また、75歳以上の高齢者におけるデータは少ない。1次治療においては現在プラチナ併用療法との比較第III相試験が行われているが、現時点では1次治療におけるクリゾチニブ単剤のデータは十分ではなく、推奨グレードはC1とした。

19) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. N Engl J Med. 2010;363(18):1693-703.

[Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.](#) (III)

20) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. J Clin Oncol. 29: 2011(suppl; abstr 2501)

Progression free survival from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. (III)

21) Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et.al. Lancet Oncol. 2011;12(11):1004-12.

[Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis.](#) (IVa)

IV期非小細胞肺癌の1次治療 非扁平上皮癌、ALK遺伝子転座陽性 PS 3-4

クリゾチニブ単剤は行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)

PS 3-4に対する細胞障害性抗がん剤の適応はない。

EGFR遺伝子変異陽性・PS不良例においてゲフィチニブ単剤の有効性が示されたように、ALK遺伝子転座陽性・PS不良例においてもクリゾチニブ単剤の有効性が期待できる可能性はあるが、PS不良例に関してはこれまでの臨床試験で数例の参加が確認されるのみで有効性・安全性に関するデータは乏しい。クリゾチニブ単剤による死亡例(間質性肺障害・肝機能障害)も報告されており、PS不良例における安全性については慎重に検討していく必要がある。

以上より、ALK遺伝子転座陽性・PS 3-4に対するクリゾチニブ単剤は現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確ではなく、推奨グレードはC2とした。

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌(EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

①1次治療で用いられる細胞障害性抗がん剤を行うよう勧められる。(A)

* レジメンについてはPS 0-1, 75歳未満、PS 0-1, 75歳以上、PS 2の項目を参照する事。

②EGFR遺伝子変異不明の場合、EGFR-TKI単剤を行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)

①非/軽喫煙者の進行肺腺癌を対象にしたゲフィチニブ単剤とCBDCA+PTXの第III相試験(IPASS試験)においてEGFR遺伝子変異陽性と陰性でゲフィチニブ単剤のORRに著明な差が見られ(72% vs 1%)、PFSにおいても同様の傾向が確認された(9.5カ月 vs 1.5カ月)^{22),23)}。よってEGFR遺伝子変異陰性例に対するEGFR-TKI単剤は推奨されない。

ALK遺伝子転座陰性例に対するクリゾチニブ単剤の有効性は確認されておらず、推奨されない。

以上より、EGFR遺伝子変異陰性例・ALK遺伝子転座陰性例に対しては細胞障害性抗がん剤が推奨される。

②IPASS試験のサブセット解析で、EGFR遺伝子変異不明例における6カ月以降のPFSはゲフィチニブ単剤がCBDCA+PTXより優れていたが、両群のPFS曲線が交差しており、この結果からゲフィチニブ単剤の優位性を判断することは困難である。また背景因子による選択のみでは約40%でEGFR遺伝子変異陰性であったことも留意する必要がある。

以上より、EGFR遺伝子変異不明例に対してはEGFR遺伝子変異陰性例と同様に細胞障害性抗がん剤を第一選択とすることを推奨し、EGFR-TKI単剤は行うよう勧められるだけの根拠が明確ではないため推奨グレードはC2とした。

22) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. N Engl J Med. 2009;361(10):947-57.

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

23) Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. J Clin Oncol. 2011;29(21):2866-74.

[Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia \(IPASS\).](#) (II)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌 (EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

PS 0-1, 75歳未満

<レジメン>

- ① プラチナ製剤と第3世代以降の抗がん剤併用を行うよう勧められる。(A)
- ② 第3世代抗がん剤併用 (ノンプラチナレジメン) も選択肢として勧められる。(B)
- ③ ベバシズマブはリスクを考慮し、適応と考えられる非扁平上皮癌ではプラチナ製剤併用療法に追加するよう勧められる。(B)

<投与期間>

- ① プラチナ製剤併用療法の投与期間は6コース以下とするよう勧められる。(A)

<維持療法>

- ① PS 0-1に対するプラチナ製剤併用療法4コース後、病勢増悪を認めず毒性も忍容可能なものに対してPEMあるいはエルロチニブによるswitch maintenanceを考慮してもよい。(C1)
- ② PS 0-1に対するCDDP+PEM併用療法4コース後、病勢増悪を認めず毒性も忍容可能なものに対してPEMによるcontinuation maintenanceを行うよう勧められる。(B)

維持療法の定義に関する解説⇒

<レジメン>

①Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗がん剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がORRで12%、1年生存率で6%優ると報告した²⁾。日本人においては、Oheらが4種類の第3世代抗がん剤とプラチナ製剤併用の第III相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった²⁴⁾。またOkamotoらはCBDCA+S-1のCBDCA+PTXIに対する非劣性を報告し、KatakamiらはCDDP+S-1のCDDP+DTXIに対する非劣性を報告している^{25),26)}。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

②Pujolらは第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用とのメタ・アナリシスを行い²⁷⁾、プラチナ製剤併用はORRで13%、1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するが発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。一方、D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るものの、第3世代抗がん剤併用レジメンに限って比較した場合、ORRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率には有意差を認めず、前者で血液毒性・消化器毒性・腎毒性が増加するが発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった²⁸⁾。BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PTX、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第III相試験のメタ・アナリシスを行い²⁹⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。

③SandlerらはCBDCA+PTXにベバシズマブを追加した第III相試験を行い、併用群でORRの上昇、PFS(6.2ヶ月 vs 4.5ヶ月, HR 0.66, $p < 0.001$)ならびにOS(12.3ヶ月 vs 10.3ヶ月, HR 0.79, $p = 0.003$)の有意な延長を認めた³⁰⁾。一方、CDDP+GEMにベバシズマブを追加した比較試験においては、PFSは有意に延長したがOSでは有意な延長を認めなかった^{31), 32)}。

本邦においてはCBDCA+PTXにベバシズマブを追加するランダム化第II相試験が行われ(JO19907試験³³⁾)、併用群においてORR上昇(60.7% vs 31.0%, $p = 0.0013$)、PFSの延長(6.9カ月 vs 5.9カ月, HR 0.61, $p = 0.0090$)を認め、新たな毒性は認めなかったがOSについては有意な延長を認めなかった(22.8カ月 vs 23.4カ月, $p = 0.9526$)。

上記の試験を含むメタ解析の結果、プラチナ併用療法にベバシズマブを追加する事でORR上昇(OR 1.88-2.34)、PFS延長(HR 0.73-0.78)が示されており、OSについても延長が認められた(HR 0.79-1.0)とする報告がある^{34),35)}。

一方、これらに先立つ第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リスク群と考えられており、ベバシズマブの投与に際してはその適応を十分に検討する必要がある³⁶⁾。

ベバシズマブの投与についてはその薬剤の特性からプラチナ製剤併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する方法が一般的である³⁰⁾⁻³⁶⁾。

<投与期間>

①Plessenら、Parkらは第3世代抗がん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^{37),38)}。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III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³⁹⁾。

<維持療法>

①プラチナ製剤併用療法後のPEM、エルロチニブを用いたswitch maintenanceの第III相試験(JMEN試験⁴⁰⁾、SATURN試験⁴¹⁾)でPFS・OSの延長が示された。しかしながら、両試験ともプラセボ群に対する2次療法以降でのクロスオーバーが少ない事、すなわち、プラセボ群において2次治療以降に有効とされているPEM、エルロチニブが投与されていないことが問題とされている。エルロチニブ維持療法を行ったもう一つの第III相試験(IFCT-GFPC0502試験⁴²⁾)ではプラセボ群の54%で2次治療にエルロチニブが用いられており、OSに有意差は見られなかった。こうした点は今後も議論されるべきだが、これらを含んだメタ・アナリシスではPFS・OSともに有意な延長が示されている⁴³⁾。QOLに関しては、JMEN試験において維持療法群でQOLの低下は認められなかったと報告されているが⁴⁴⁾、化学療法に伴う毒性の若干の増強が報告されている。以上より、PEM・エルロチニブによるswitch maintenanceは選択肢の一つと考えられ、推奨グレードはC1とした。

② CDDP+PEM併用療法後のPEMを用いたcontinuation maintenanceの第III相試験(PARAMOUNT試験)で、PFSの延長(4.1ヶ月 vs 2.8ヶ月, HR 0.62, $p<0.0001$)、OSの延長(13.9ヶ月 vs 11.0ヶ月, HR 0.78, $p=0.0195$)が示された^{45),46)}。QOLの低下は認めず、維持療法群において毒性の増強はみられたものの許容範囲内であった。以上より、PEMのcontinuation maintenanceの推奨グレードはBとした。

ベバシズマブの併用に関しては、CDDP+PEM+ベバシズマブ併用療法後にPEM+ベバシズマブ群とベバシズマブ単独群の第III相試験(AVAPERL試験⁴⁷⁾)が行われ、前者でPFSの延長(7.4ヶ月 vs 3.7ヶ月, HR 0.48, $p<0.0001$)を認めているが、OSについては現時点で判明していない。

- 24) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Ann Oncol. 2007;18(2):317-23.
[Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan.](#) (II)
- 25) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. J Clin Oncol. 2010;20;28(36):5240-6.
[Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study.](#) (II)
- 26) Katakami N, Gemma A, Sakai H, et al. J Clin Oncol. 30, 2012(suppl; abstr 7515)
Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701).(II)
- 27) Pujol JL, Barlesi F, Daures JP, et al. Lung Cancer. 2006;51(3):335-45.
[Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials.](#) (I)
- 28) D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. J Clin Oncol. 2005;23(13):2926-36.
[Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature.](#) (I)
- 29) Barlési F, and Pujol JL. Lung Cancer. 2005;49(3):289-98.
[Combination of chemotherapy without platinum compounds in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of phase III trials.](#) (I)
- 30) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. N Engl J Med 2006;355, 2542-50.
Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. (II)
- 31) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, 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)
- 32) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9.
Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). (II)
- 33) Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al. Lung Cancer. 2012;76(3):362-7.
[JO19907 Study Group. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer.](#) (II)

- 34) Botrel TE, Clark O, Clark L, et al. Lung Cancer. 2011;74(1):89-97.
[Efficacy of bevacizumab \(Bev\) plus chemotherapy \(CT\) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer \(NSCLC\): systematic review and meta-analysis.](#) (I)
- 35) Lima AB, Macedo LT, and Sasse AD. PLoS One. 2011;6(8):e22681.
[Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.](#) (I)
- 36) Sandler AB, Schiller JH, Gray R, et al. J Clin Oncol. 2009;27(9):1405-12.
[Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab.](#) (IV)
- 37) von Plessen C, Bergman B, Andressen O, 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)
- 38) Park JO, Kim SW, Ahn JS, 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)
- 39) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51
[Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.](#) (II)
- 40) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Lancet. 2009;374(9699):1432-40.
[Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study.](#) (II)
- 41) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Lancet Oncol. 2010;11(6):521-9.
[Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study.](#) (II)
- 42) Perol M, Chouaid C, Milleron B, et al. J Clin Oncol. 28:15s, 2010(suppl; abstr 7507)
Maintenance with either Gemcitabine or Erlotinib versus Observation with Predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. (II)

43) Zhang X, Zang J, Xu J, et al. Chest. 2011;140(1):117-26.

[Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.](#)

(I)

44) Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Lancet Oncol. 2012;13(3):292-9.

[Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo \(H3E-MC-JMEN\): results from a randomised, double-blind, phase 3 study.](#) (II)

45) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Lancet Oncol. 2012;13(3):247-55.

[Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer \(PARAMOUNT\): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial.](#) (II)

46) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. J Clin Oncol. 30, 2012(suppl; abstr LBA7507)

PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). (II)

47) Barlesi F, De Castro J, Dvornichenko V, et al. Eur J Cancer. 47, 2011(Suppl. 2; abstr LBA34).

AVAPERL Final efficacy outcomes for patients with advanced non-squamous nonsmall cell lung cancer randomized to continuation maintenance with bevacizumab or bevacizumab plus pemetrexed after first-line bevacizumab-cisplatin-pemetrexed treatment. (II)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌 (EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

PS 0-1, 75歳以上

①暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない。(A)

<レジメン>

①第3世代抗がん剤単剤を行うよう勧められる。(A)

②カルボプラチン併用療法を考慮してもよい。(C1)

③ベバシズマブ併用は行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)

①化学療法1次治療の第III相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上、以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた⁴⁸⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している⁴⁹⁾。

<レジメン>

①高齢者においては緩和治療と比較してVNRが有効であること、VNRと比較してGEMが同様の有効性を示すことが確認されている^{50),51)}。その後我が国で行われた第III相試験(WJTOG9904試験)においてDTXはVNRに対し有意差は認めなかったもののPFS 5.5カ月、OS 14.3カ月と良好な結果を示した⁵²⁾。以上より、高齢者に対する標準治療はDTXをはじめとした第3世代抗がん剤単剤と考えられる。

②高齢者に対するプラチナ製剤併用療法については第II相試験や第III相試験のサブセットから様々な報告がなされてきたが明確な結論には至っていない⁵³⁾。

近年高齢者を対象とした第3世代抗がん剤単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した第III相試験が2編報告され、両試験とも登録された患者の多くが75歳以上であった。JCOG 0803/WJOG 4307L試験⁵⁴⁾はweekly CDDP+DTXとDTXの比較であるが、この試験では中間解析において併用療法が単剤治療の成績を上回らない事が示され、試験中止となった。IFCT 0501試験⁵⁵⁾はCBDCA+weekly PTXとGEMもしくはVNRの比較であり、PFS、OSにおける併用療法の優越性が示された(PFS; 6.0カ月 vs 2.8カ月, $p<0.0001$, OS; 10.3カ月 vs 6.2カ月, $p<0.001$)。しかしながらこの成績は①に述べた本邦での単剤治療の成績を大きく上回っているとは言えず、併用群における治療関連死が4.4%と高いなどの問題点が指摘されている。また投与量も本邦における標準的なものとは異なっており、データの解釈には注意を要する。

以上より、PS 0-1の75歳以上に対してはCBDCA併用療法が選択肢の一つと考えられ、推奨グレードはC1とした。

<レジメン>

③高齢者におけるプラチナ製剤併用療法＋ベバシズマブについて、E4599試験におけるサブセット解析で70歳以上の高齢者では効果の上乗せは認められず、若年に比してGr 3以上の好中球減少・出血・蛋白尿が多かったとされている⁵⁶⁾。米国における観察研究(ARIES)では70歳未満と70歳以上で効果は同等であったが、後者でGr 3以上の動脈血栓塞栓症が増える傾向にあり、80歳以上ではさらに高かった(70歳未満;1.2%、70歳以上;3.2%、80歳以上;4.1%)⁵⁷⁾。一方、欧州を中心に施行された観察研究(SAiL)では、70歳未満と70歳以上で有効性は同等で毒性の増強は認めなかったと報告されている⁵⁸⁾。

日本においては75歳以上の高齢者におけるベバシズマブ併用療法の十分なデータはなく、有効性や安全性は確認されていない。以上より、現時点では高齢者に対するベバシズマブ併用を行うよう勧めるだけの根拠が明確ではなく、推奨グレードはC2とした。

48) Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. J Clin Oncol. 2005;23(28):6865-72.

[Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study.](#) (IV)

49) Hesketh PJ, Lilenbaum, Chansky K, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(6):494-8.

[Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6.](#) (IV)

50) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst. 1999;91(1):66-72.

[Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer.](#) (II)

51) Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95(5):362-72.

[Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study \(MILES\) phase III randomized trial.](#) (II)

52) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. J Clin Oncol. 2006;24(22):3657-63.

[Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial \(WJTOG 9904\).](#) (II)

53) Belani CP, and Fossella F. Cancer. 2005;104(12):2766-74.

[Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma \(TAX 326\).](#) (IV)

- 54) Abe T, Yokoyama K, Takeda K, et al. J Clin Oncol. 29: 2011(suppl; abstr 7509)
Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L. (II)
- 55) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Lancet. 2011;378(9796):1079-88.
[Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial.](#) (II)
- 56) Ramalingam SS, Dahlberg SE, Lamger CJ, et al. J Clin Oncol. 2008;26(1):60-5.
[Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599.](#) (IV)
- 57) Wozniak AJ, Garst J, Jahanzeb M, et al. J Clin Oncol. 28:15s, 2010(suppl; abstr 7618)
Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS). (IV)
- 58) Laskin J, Crinò L, Felip E, et al. J Thorac Oncol. 2012;7(1):203-11.
[Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial \(MO19390\).](#) (IV)

IV期非小細胞肺癌の1次治療

非扁平上皮癌 (EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

PS 2

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤を行うよう勧められる。(A)
- ②プラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。(C1)
- ③第3世代抗がん剤併用は行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)
- ④ベバシズマブは行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)

PS 2は多様な集団であり標準治療は定まっていない。

しかし化学療法と緩和治療を比較したメタ・アナリシスのサブセットにおいて、PSに関わらず化学療法による生存期間の延長が認められている(PS 2以上の場合、化学療法によって1年生存率にして6%(8%から14%)の改善)¹⁾。

<レジメン>

①Baggstromらのメタ・アナリシスにおいて第3世代抗がん剤(DTX・PTX・VNR・GEM)単剤治療は緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示しているが²⁾、この中にPS 2以上は約30%含まれていた。また、この解析でも採り上げられた3つの試験においてPS 2のサブセットの治療成績が明らかになっており、いずれもOSが延長する傾向が確認されている⁵⁹⁾。

②CALGB9730試験においてPS 2患者のサブセット解析が報告されており⁶⁰⁾、CBDCA+PTXはPTX単剤に対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。ECOG1599試験ではPS 2に対するCBDCA+PTXとCDDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9カ月と良好であり、毒性に関しても忍容可能と考えられた⁶¹⁾。KosmidisらはCBDCA+GEMとGEM単剤の比較を行い、有意差は認めなかったものの併用群でOS(6.7カ月 vs 4.8カ月, p=0.49)、PFS(4.1カ月 vs 3.0カ月, p=0.36)の延長傾向を示している⁶²⁾。LilenbaumらはCBDCA+PEMとPEM単剤の第III相試験を行い⁶³⁾、併用群でPFS(5.9カ月 vs 3.0カ月, HR 0.46, p<0.001)、OS(9.1カ月 vs 5.6カ月, HR 0.57, p=0.001)の有意な改善を認めた。毒性に関しては併用群で貧血や好中球減少の頻度が高く、3.9%の治療関連死が認められた。

以上より、毒性が耐用可能と思われるPS 2に対してはプラチナ製剤併用療法を考慮してもよいが、PS 2に関するエビデンスは少なく、その殆どがCBDCA併用レジメン、もしくは通常より減量した用量が用いられていることに注意が必要であり、推奨グレードはC1とした。

<レジメン>

③PS 2に対する第3世代抗がん剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第II相試験を行ったが、約35%を占めたPS 2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9カ月 vs 3.8カ月, $p=0.62$)、毒性が増強していた⁶⁴⁾。よって、行うよう勧めるだけの根拠が明確ではなく推奨グレードはC2とした。

④ベバシズマブ併用の臨床試験ならびに観察研究においてその大半がPS 0-1であり、PS 2に対するベバシズマブの安全性や有効性に関してのデータは少ない^{30)-35),58)}。よって、PS 2に対するベバシズマブは行うよう勧めるだけの根拠が明確ではなく、推奨グレードはC2とした。

59) Gridelli C, Ardizzoni A, Chevalier TL, et al. Ann Oncol. 2004;15(3):419-26.

[Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.](#) (IV)

60) Lilenbaum R, Herndon JE, List MA, et al. J Clin Oncol. 2005;23(1):190-6.

[Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B \(study 9730\).](#) (IV)

61) Langer C, Li S, Schiller J, et al. J Clin Oncol. 2007;25(4):418-23.

[Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599.](#) (II)

62) Kosmidis PA, Dimopoulos MA, Syrigos K, et al. J Thorac Oncol. 2007;2(2):135-40.

[Gemcitabine versus gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: a prospective randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group.](#) (II)

63) Lilenbaum R, Zukin M, Pereira JR, et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 7506)

A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2. (II)

64) Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Cancer. 2007;110(9):2027-34.

[Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.](#) (II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

非扁平上皮癌 (EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座 陰性、もしくは不明)

PS 3-4

化学療法は行わないよう勧められる。(D)

PS 3-4に対する細胞障害性抗がん剤の適応はない。

PS不良や合併症のため化学療法の適応とならない進行非小細胞肺癌に対してエルロチニブ単剤と緩和治療の第III相試験 (TOPICAL試験)が行われた⁶⁵⁾。患者背景として年齢中央値77歳、PS 3が30%を占め、EGFR遺伝子変異については陰性、不明がそれぞれ52%、46%であった。この試験においてOSの延長が見られなかったことから、EGFR遺伝子変異陰性もしくは不明のPS 3-4についてEGFR-TKI単剤は推奨されない。

ALK遺伝子転座陰性例に対するクリゾチニブ単剤の有効性は確認されておらず、推奨されない。

以上より、EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座陰性、もしくは不明の非扁平上皮癌でPS 3-4については化学療法は勧められない。

65) Lee SM, Rudd R, Khan I, et al. J Clin Oncol. 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7504)

TOPICAL: Randomized phase III trial of erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy. (II)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 0-1, 75歳未満

<レジメン>

- ①プラチナ製剤と第3世代以降の抗がん剤併用を行うよう勧められる。(A)
- ②第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)も選択肢として勧められる。(B)
- ③PEMは行わないよう勧められる。(D)
- ④ベバシズマブは行わないよう勧められる。(D)

<投与期間>

- ①プラチナ製剤併用療法の投与期間は基本的に6コース以下とすることが勧められる。(A)

<維持療法>

PS 0-1に対するプラチナ製剤併用療法4コース後、病勢増悪を認めず毒性も忍容可能なものに対して switch maintenance、 continuation maintenance ともに行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)

<レジメン>

①Baggstromらはプラチナ製剤併用の薬剤を第2世代と第3世代抗がん剤で比較したメタ・アナリシスにおいて、後者がORRで12%、1年生存率で6%優ると報告した²⁾。日本人においては、Oheらが4種類の第3世代抗がん剤とプラチナ製剤併用の第III相試験の結果を報告しており、いずれの効果も同等であった²⁴⁾。またOkamotoらはCBDCA+S-1のCBDCA+PTXに対する非劣性を報告し、KatakamiらはCDDP+S-1のCDDP+DTXに対する非劣性を報告している^{25),26)}。各レジメンに固有の毒性プロファイルが報告されており、これらも踏まえて選択するべきと考えられる。

②Pujolらは第3世代抗がん剤併用(ノンプラチナレジメン)とプラチナ製剤併用とのメタ・アナリシスを行い²⁷⁾、プラチナ製剤併用はORRで13%、1年生存率で12%優り、血液毒性・消化器症状は増加するが発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった。一方、D'Addarioらの検討では、プラチナ製剤併用がプラチナ製剤非使用に優るものの、第3世代抗がん剤併用レジメンに限って比較した場合、ORRのオッズ比が1.62から1.17に減少し1年生存率には有意差を認めず、前者で血液毒性・消化器毒性・腎毒性が増加するが発熱性好中球減少症や治療関連死の発生には有意差を認めなかった²⁸⁾。BarlesiらはGEM+VNR、GEM+PTX、GEM+DTXをプラチナ製剤併用と比較した第III相試験のメタ・アナリシスを行い²⁹⁾、いずれもOSは劣る傾向にあったが有意差は認めず、毒性は軽減していた。

<レジメン>

③ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第III相試験を行い、全体では同等の効果であったが組織型による差が認められた。非扁平上皮癌においてはCDDP+PEM群でOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月, HR 0.81, $p=0.005$)を認めたが、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群でPFS(4.4カ月 vs 5.5カ月, HR 1.36, $p=0.002$)、OS(9.4カ月 vs 10.8カ月, HR 1.23, $p=0.05$)ともに劣っていた³⁹⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第III相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている⁶⁶⁾。以上より、PEMは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

④ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リスク群と考えられており³⁶⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

<投与期間>

①Plessenら、Parkらは第3世代抗がん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^{37),38)}。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III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³⁹⁾。

<維持療法>

プラチナ製剤併用療法後のPEM、エルロチニブを用いたswitch maintenanceの第III相試験(JMEN試験⁴⁰⁾、SATURN試験⁴¹⁾)でPFS、OSの延長が示されたが、扁平上皮癌のサブセットにおいてはOSにおける有意差が消失している。エルロチニブの維持療法を行ったもう一つの第III相試験(IFCT-GFPC0502試験⁴²⁾)では、非腺癌のサブセットでPFSの延長が示されなかった。これらはいずれもサブセット解析ではあるものの、メタ・アナリシスで維持療法による毒性増強が確認されていることも踏まえると⁴³⁾、扁平上皮癌に対するswitch maintenanceは推奨するだけの根拠に乏しく、推奨グレードはC2とした。

continuation maintenanceについても扁平上皮癌に対する有効性は示されておらず、推奨グレードはC2とした。

66) Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. *Oncologist*. 2009;14(3):253-63.

[The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies.](#) (IV)

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 0-1, 75歳以上

①暦年齢のみで化学療法の対象外とするべきではない。(A)

<レジメン>

①第3世代抗がん剤単剤を行うよう勧められる。(A)

②カルボプラチン併用療法を考慮してもよい。(C1)

③PEMは行わないよう勧められる。(D)

④ベバシズマブは行わないよう勧められる。(D)

①化学療法1次治療の第III相試験と術後補助療法を対象とした検討では、65歳以上、以下で治療効果の差は認めず、暦年齢よりも日常生活自立度が予後に関係していた⁴⁸⁾。またHeskethらは80歳以上でもPS良好のものは80歳以下と比べて効果・毒性に明らかな差は認めなかったと報告している⁴⁹⁾。

<レジメン>

①高齢者においては緩和治療と比較してVNRが有効であること、VNRと比較してGEMが同様の有効性を示すことが確認されている^{50),51)}。その後我が国で行われた第III相試験(WJTOG9904試験)においてDTXはVNRに対し有意差は認めなかったもののPFS 5.5カ月、OS 14.3カ月と良好な結果を示した⁵²⁾。以上より、高齢者に対する標準治療はDTXをはじめとした第3世代抗がん剤単剤と考えられる。

②高齢者に対するプラチナ製剤併用療法については第II相試験や第III相試験のサブセットから様々な報告がなされてきたが明確な結論には至っていない⁵³⁾。

近年高齢者を対象とした第3世代抗がん剤単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した第III相試験が2編報告され、両試験とも登録された患者の多くが75歳以上であった。JCOG 0803/WJOG 4307L試験⁵⁴⁾はweekly CDDP+DTXとDTXの比較であるが、この試験では中間解析において併用療法が単剤治療の成績を上回らない事が示され、試験中止となった。IFCT 0501試験⁵⁵⁾はCBDCA+weekly PTXとGEMもしくはVNRの比較であり、PFS・OSにおける併用療法の優越性が示された(PFS; 6.0カ月 vs 2.8カ月, $p<0.0001$, OS; 10.3カ月 vs 6.2カ月, $p<0.001$)。しかしながらこの成績は①に述べた本邦での単剤治療の成績を大きく上回っているとは言えず、併用群における治療関連死が4.4%と高いなどの問題点が指摘されている。また投与量も本邦における標準的なものとは異なっており、データの解釈には注意を要する。

以上より、PS 0-1、75歳以上に対してCBDCA併用療法は選択肢の一つと考えられ、推奨グレードはC1とした。

③ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第III相試験を行い、全体では同等の効果であったが組織型による差が認められた。非扁平上皮癌においてはCDDP+PEM群でOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月, HR 0.81, $p=0.005$)を認めたが、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群でPFS (4.4カ月 vs 5.5カ月, HR 1.36, $p=0.002$)、OS (9.4カ月 vs 10.8カ月, HR 1.23, $p=0.05$)ともに劣っていた³⁹⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第III相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている⁶⁶⁾。以上より、PEMは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

④ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リスク群と考えられており³⁶⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 2

<レジメン>

- ①第3世代抗がん剤単剤を行うよう勧められる。(A)
- ②プラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。(C1)
- ③第3世代抗がん剤併用は行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない。(C2)
- ④PEMは行わないよう勧められる。(D)
- ⑤ベバシズマブは行わないよう勧められる。(D)

PS 2は多様な集団であり標準治療は定まっていない。

しかし化学療法と緩和治療を比較したメタ・アナリシスのサブセットにおいて、PSに関わらず化学療法による生存期間の延長が認められている(PS 2以上の場合、化学療法によって1年生存率にして6%(8%から14%)の改善)¹⁾。

<レジメン>

①Baggstromらのメタ・アナリシスにおいて第3世代抗がん剤(DTX・PTX・VNR・GEM)単剤治療は緩和治療に比して1年生存率で約7%の改善を示しているが²⁾、この中にPS 2以上は約30%含まれていた。また、この解析でも採り上げられた3つの試験においてPS 2のサブセットの治療成績が明らかになっており、いずれもOSが延長する傾向が確認されている⁵⁹⁾。

② CALGB9730試験においてPS 2患者のサブセット解析が報告されており⁶⁰⁾、CBDCA+PTXはPTX単剤に対して1年生存率で有意に上回っていた(18% vs 10%, HR 0.60, p=0.016)。ECOG 1599試験ではPS 2に対するCBDCA+PTXとCDDP+GEMの比較が行われ、OSはそれぞれ6.2、6.9カ月と良好であり、毒性に関しても忍容可能と考えられた⁶¹⁾。KosmidisらはCBDCA+GEMとGEM単剤の比較を行い、有意差は認めなかったものの併用群でOS(6.7カ月 vs 4.8カ月, p=0.49)、PFS(4.1カ月 vs 3.0カ月, p=0.36)の延長傾向を示している⁶²⁾。

以上より、毒性が耐用可能と思われるPS 2に対してはプラチナ製剤併用療法を考慮してもよい。しかしながらPS 2に関するエビデンスはいずれも第III相試験のサブセットあるいは第II相試験といった少数のデータであり、その殆どがCBDCA併用レジメン、もしくは通常より減量した用量が用いられていることに注意が必要であり、推奨グレードはC1とした。

③PS 2に対する第3世代抗がん剤併用のエビデンスは少ない。Hainsworthらはweekly DTXとDTX+GEMの比較第II相試験を行ったが、約35%を占めたPS 2患者において併用によるOS延長は認めず(2.9カ月 vs 3.8カ月, p=0.62)、毒性が増強していた⁶⁴⁾。よって、行うよう勧めるだけの根拠が明確ではなく推奨グレードはC2とした。

④ScagliottiらはCDDP+PEMとCDDP+GEMの第III相試験を行い、全体では同等の効果であったが組織型による差が認められた。非扁平上皮癌においてはCDDP+PEM群でOS延長(11.8カ月 vs 10.4カ月, HR 0.81, $p=0.005$)を認めたが、扁平上皮癌では、逆にCDDP+PEM群でPFS (4.4カ月 vs 5.5カ月, HR 1.36, $p=0.002$)、OS (9.4カ月 vs 10.8カ月, HR 1.23, $p=0.05$)ともに劣っていた³⁹⁾。組織型によるPEMの効果の違いについてはPEM単剤を用いた第III相試験も併せて解析され、上記同様の傾向が確認されている⁶⁶⁾。以上より、PEMは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

⑤ベバシズマブの第II相試験においてGr3以上の肺胞出血が9.1%に認められ、出血リスクに関する検討が行われた。現在のところ、扁平上皮癌や空洞を有する症例、大血管への浸潤や隣接を認めるもの、その他喀血・コントロール不能な高血圧、重篤な大血管病変や消化管における活動性出血の既往があるものなどが高リスク群と考えられており³⁶⁾、ベバシズマブは扁平上皮癌に対して行わないよう勧められる。

非小細胞肺癌stageIVの1次治療

扁平上皮癌

PS 3-4

化学療法は行わないよう勧められる。(D)

PS 3-4に対する細胞障害性抗がん剤の適応はない。

PS不良や合併症のため化学療法の適応とならない進行非小細胞肺癌に対して、エルロチニブ単剤と緩和治療の第III相試験(TOPICAL試験)が行われた⁶⁵⁾。患者背景として扁平上皮癌が40%、PS 3が30%を占めており、この試験においてOSの延長は見られなかった。

以上より扁平上皮癌、PS 3-4については化学療法は勧められない。

CDDPレジメン

CDDP 75mg/m²,day1
PEM 500mg/m²,day1

q3w

投与の7日以上前より葉酸、VB12の投与を行う

CDDP 80mg/m²,day1
DTX 60mg/m²,day1

q3w

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

q3w

CDDP 80mg/m²,day1
VNR 25mg/m²,day1,8

q3w

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

q4w

CDDP 60mg/m²,day8
S-1 40mg/m² bid ,day1-21

q4-5w

CBDCAレジメン

CBDCA(AUC=6) ,day1
PTX 200mg/m² ,day1

q3w

PTX投与30分前までにデキサメサゾン、H1、H2 blockerの前投薬を行う。

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

q3w

CBDCA(AUC=5) ,day1
S-1 40mg/m² bid ,day1-14

q3w

- 増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す。
- 維持療法を行う場合はプラチナ製剤併用を4コースで終了し、病勢増悪を認めず、毒性が忍容可能な場合に(プラチナ製剤を含まない)単剤化学療法に移行する。

Bevacizumab併用レジメン

CBDCA(AUC=6) ,day1

PTX 200mg/m² ,day1

Bevacizumab 15mg/kg ,day1

q3w

PTX投与30分前までにデキサメサゾン、H1、H2 blockerの前投薬を行う。

- 増悪しなければ上記を6コース以内で繰り返す。
- ベバシズマブについてはプラチナ製剤併用療法の終了後、病勢増悪もしくは毒性中止まで単剤投与を継続する。

維持療法レジメン

Continuation maintenance

- PEM 500mg/m²,day1
q3w
- Bevacizumab 15mg/kg, day1
q3w

単剤療法レジメン

- DTX 60mg/m²,day1
q3w
- GEM 1000mg/m²,day1,8,15
q4w
- VNR 25mg/m²,day1,8
q3w

内服療法レジメン

Gefitinib (250mg) 1錠 1日1回 経口投与

Erlotinib (150mg) 1錠 1日1回 経口投与

Crizotinib (250mg) 1回1cap 1日2回 経口投与

•ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status

PS	
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。たとえば軽い家事、事務など
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

[戻る⇒](#)

高齢者の定義

日本における高齢者の定義は70-75歳以上とされており、2010年度版の肺癌診療ガイドラインでは70歳以上を高齢者と定義していた。

しかしながら、日本の臨床試験においては75歳以上の患者が除外されていることが多く、75歳以上の高齢者のデータは少ない。また、近年の70歳以上の高齢者を対象とした第3世代抗がん剤単剤とプラチナ製剤併用療法を比較した2編の第III相試験において両試験とも登録された患者の多くが75歳以上であった。

以上より、本ガイドラインでは「75歳以上」を高齢者と定義する。

[戻る⇒](#)

維持療法 (Maintenance) の定義

- Switch maintenance: プラチナ併用化学療法による導入療法後、導入療法で使用した薬剤とは別の薬剤に切り替えて投与方法。
- Continuation maintenance: プラチナ併用化学療法による導入療法後、プラチナ製剤と併用した薬剤を継続して投与方法。

[戻る⇒](#)