

日本肺癌学会  
肺癌診療ガイドライン  
2013年版

Stage IV非小細胞肺がんの2次治療以降

# 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:

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

1817編

242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

25編+学会抄録2編

新規採択なし

最終的に27編(25編+学会抄録2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
2次治療以降のドセタキセルとペメトレキセド推奨グレード	B	A

## 2. 記述内容の追加、削除、変更など

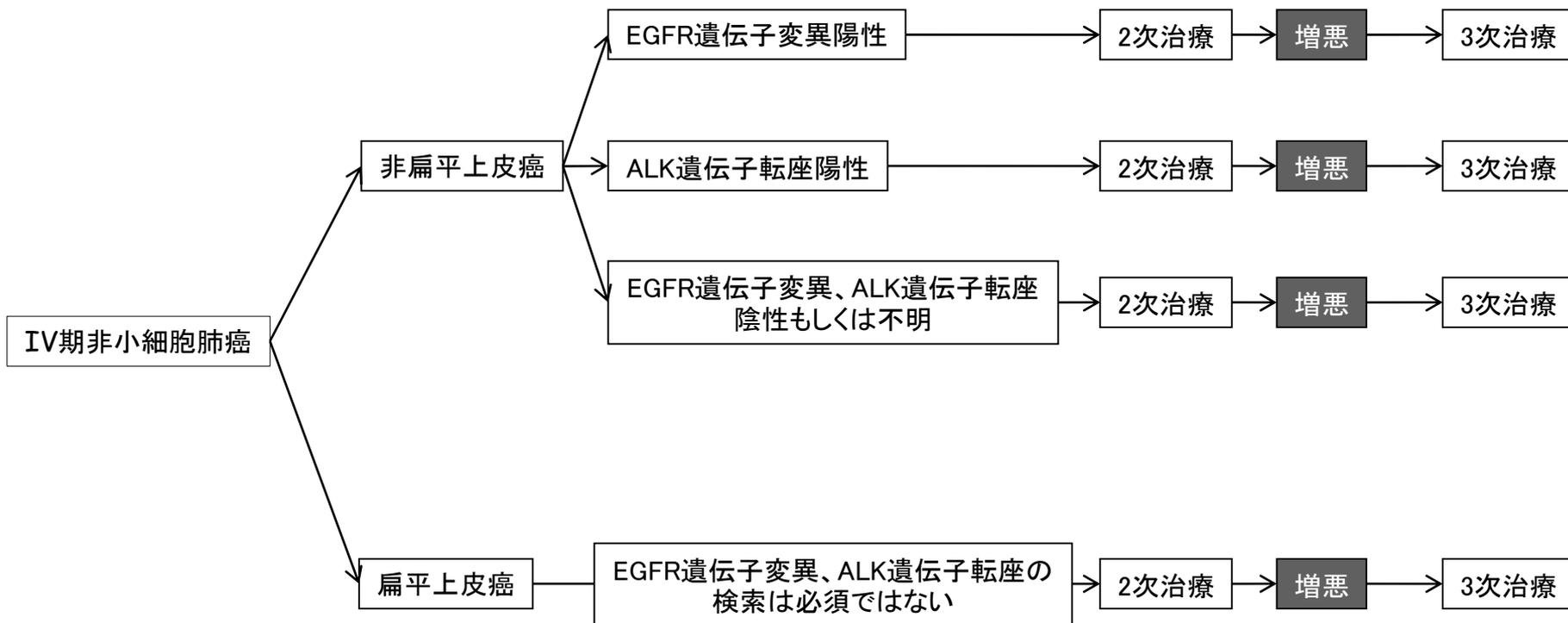
- ▶ ペメトレキセド使用時のビタミン補充に関して記載の追加
- ▶ 内服薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ、クリゾチニブ）の処方例を追加

## 本文中に用いた略語及び用語の解説

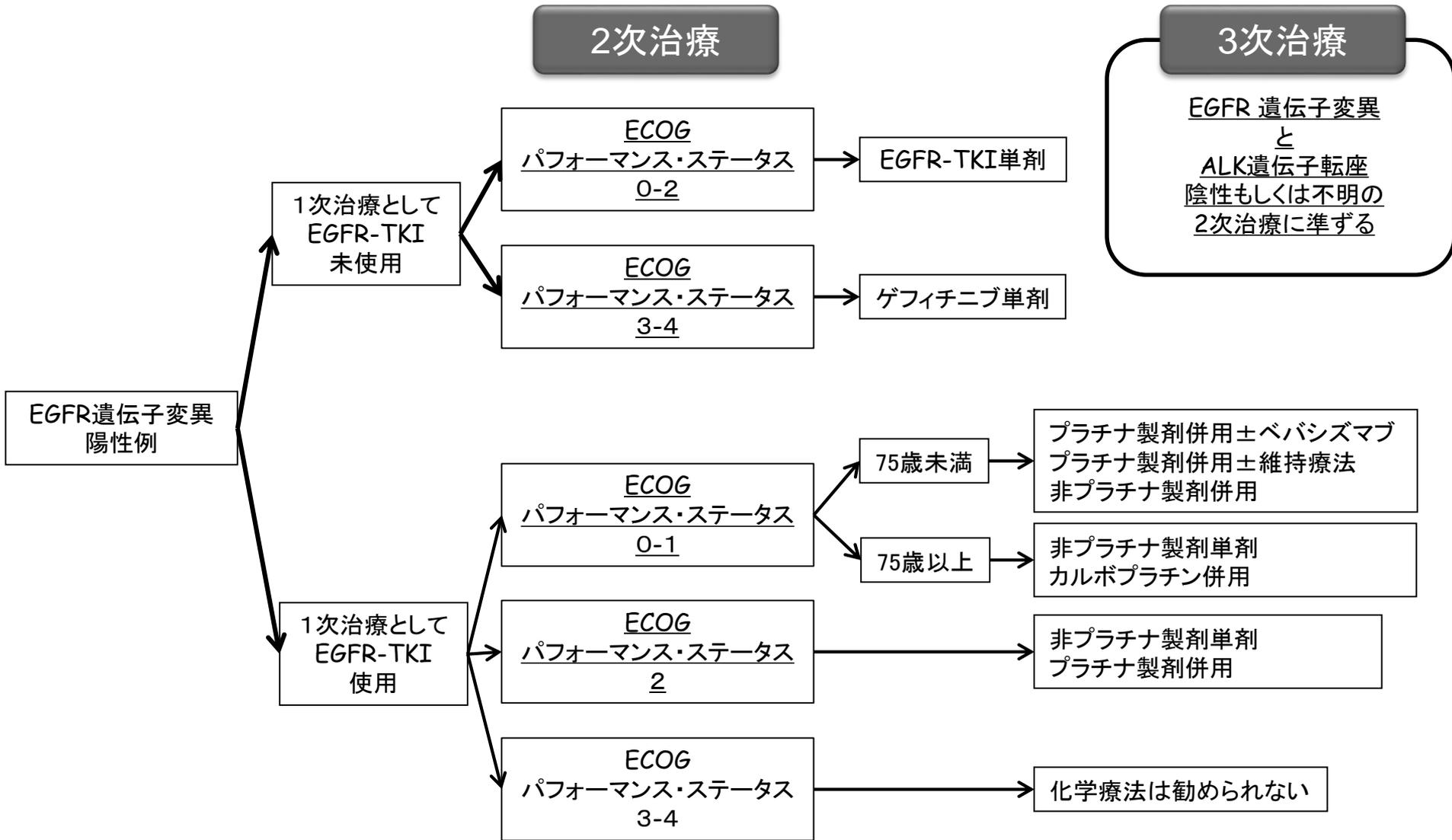
プラチナ製剤                      シスプラチンとカルボプラチンの総称

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2次・3次治療以降



# 非扁平上皮癌EGFR 遺伝子変異陽性の2次治療以降



## EGFR-TKI単剤 の投与を行うよう勧められる(A)

### ①ゲフィチニブ単剤

2次治療以降のゲフィチニブ単剤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おり、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ゲフィチニブ単剤とplaceboの無作為化比較第Ⅲ相試験であるISEL試験では、主要評価項目であるMSTIにおいて、両群間に統計学的有意差を認めなかった。サブグループ解析では、腺癌では有意差を認めないが、非喫煙者とアジア人種においてゲフィチニブ単剤の延命効果を認めた<sup>1)</sup>。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ゲフィチニブ単剤とドセタキセル単剤の無作為化比較第Ⅲ相試験であるV15-32試験において、主要評価項目であるMSTIにおいてドセタキセル単剤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<sup>2)</sup>。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ゲフィチニブ単剤とドセタキセル単剤の無作為化比較第Ⅲ相試験であるINTEREST試験において、主要評価項目であるOSでドセタキセル単剤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<sup>3)</sup>。

一方、EGFR遺伝子変異のある症例における解析において、2006年に発表された、日本における5つのゲフィチニブ単剤の第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<sup>4)</sup>。2009年に発表された日本における7つのゲフィチニブ単剤の第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<sup>5)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブ による間質性肺障害(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<sup>6-7)</sup>。

ゲフィチニブ単剤は、第3相試験にて標準的2次治療薬であるドセタキセル単剤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、ゲフィチニブ単剤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。

## ②エルロチニブ単剤

1)2次治療以降のエルロチニブ単剤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人をエルロチニブ単剤群と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( $p<0.001$ )でいずれもエルロチニブ単剤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<sup>8)</sup>。
- 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<sup>9)</sup>。

## 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)を対象にエルロチニブ単剤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<sup>10)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブによる間質性肺障害(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<sup>6-7)</sup>。

エルロチニブ単剤は、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るため、エルロチニブ単剤を使用することは妥当であると考えられる。しかし、ILDの発症リスクや予後を含め慎重に症例を選択する必要がある。

- 1) Thatcher N, et al. Lancet 2005; 366: 1527–37.  
Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) ( II )
- 2) Maruyama R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4244-52.  
Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer ( II )
- 3) Kim ES, et al. Lancet 2008; 372: 1809–18  
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial ( II )
- 4) Daniel B. Costa, et al. Lung Cancer 2007; 58: 95-103  
Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers ( IV )
- 5) Morita S, et al. Clin Cancer Res 2009; 15(13): 4493-98.  
Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations ( IV )
- 6) Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12):1348-57.  
Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer A Cohort and Nested Case-Control Study ( IV )
- 7) Ando M, et al. J Clin Oncol 2006; 24:2549-56.  
Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib ( IV )
- 8) Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005; 353:123-32.  
Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer ( II )
- 9) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3: 1439–45  
Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Phase II Study ( III )
- 10) Rosell R, et al. N Engl J Med 2009; 361:958-67.  
Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer ( III )

## ゲフィチニブ単剤の投与を行うことを考慮してもよい(C1)

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次治療におけるゲフィチニブ単剤の有効性を示した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ゲフィチニブ単剤投与を行った第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<sup>11)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブによる間質性肺障害(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、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<sup>6-7)</sup>。

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次治療においてゲフィチニブ単剤の投与を考慮する。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)

## 非扁平上皮癌EGFR 遺伝子変異陽性の1次治療EGFR-TKI使用の2次治療:PSO-1

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PSO-1で推奨されるレジメンを行うよう勧められる(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。

## 非扁平上皮癌EGFR 遺伝子変異陽性の1次治療EGFR-TKI使用の2次治療:PS2

進行期非小細胞肺癌の初回治療:PS2で推奨されるレジメンを行うよう勧められる(B)

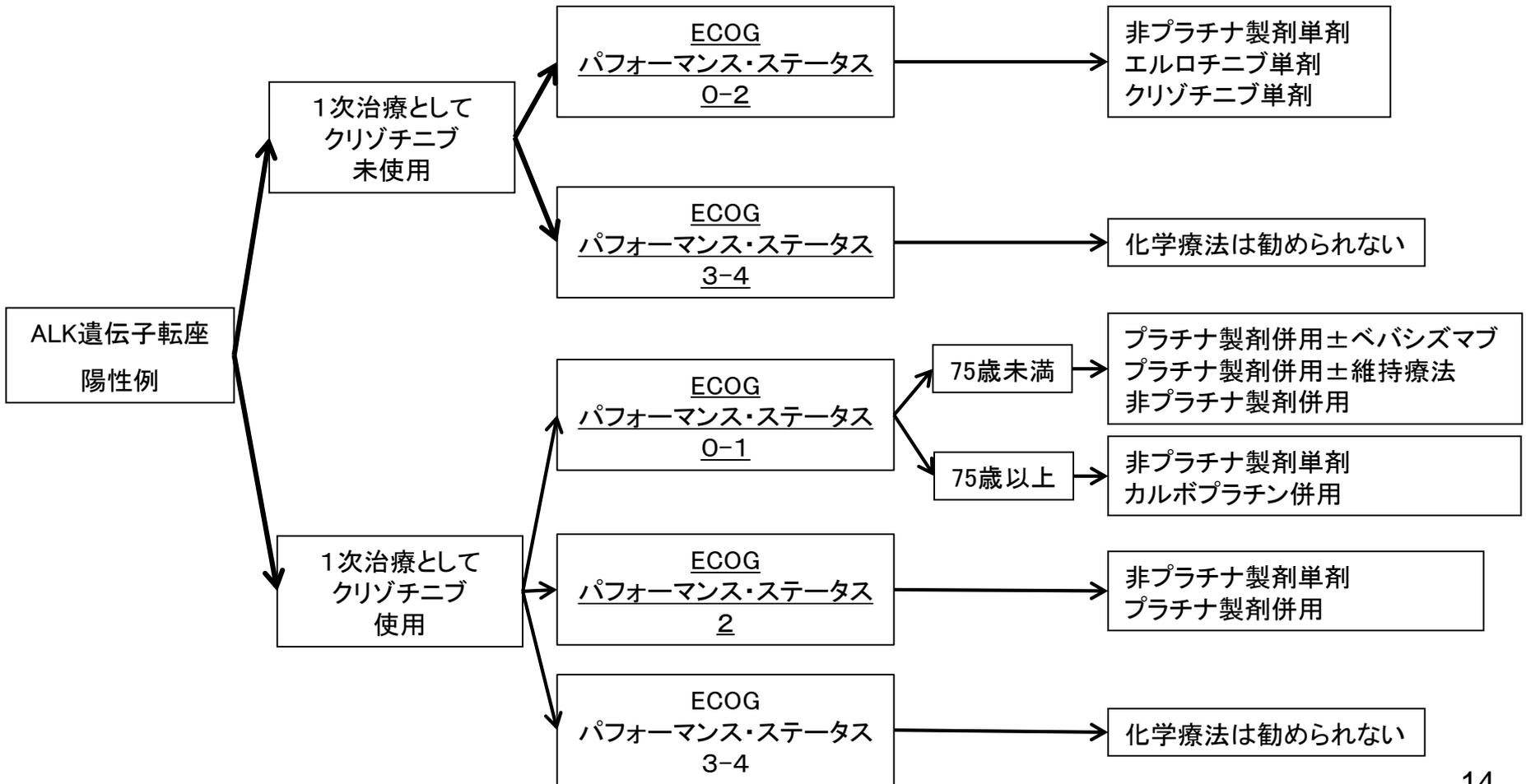
標準的ファーストライン化学療法とEGFR-TKIは、交差耐性がないと考えられているため、ファーストラインの治療成績を考慮する。

### 非扁平上皮癌EGFR遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性もしくは不明の2次治療を行なうよう勧められる(B)

EGFR 遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性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 遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性か不明の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。

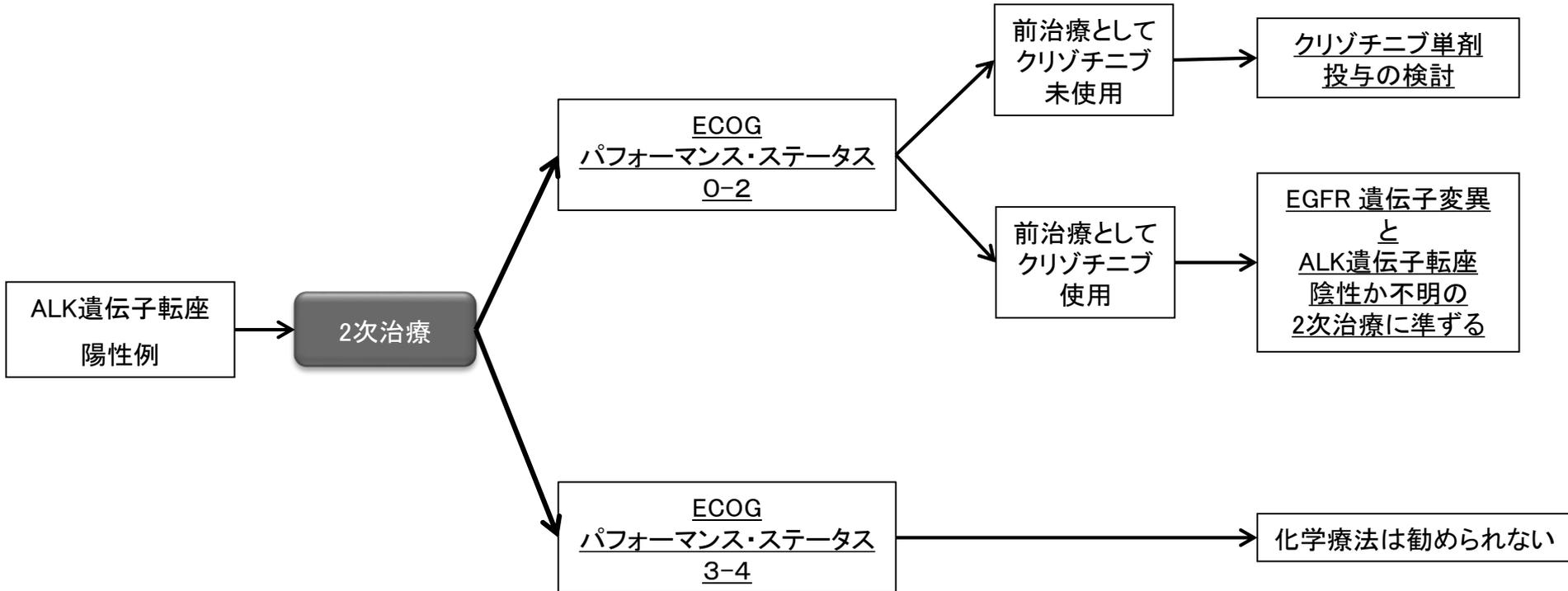
# 非扁平上皮癌ALK遺伝子変異陽性の2次治療

## 2次治療



# 非扁平上皮癌ALK遺伝子変異陽性の3次治療

3次治療



- ①ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる(A)
- ②ペトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる(A)
- ③エルロチニブ単剤の投与を行うよう勧められる(B)
- ④クリゾチニブ単剤の投与を行うことを考慮してもよい(C1)
- ⑤2剤併用療法は有効性の証明がなく臨床試験以外では行うよう勧めるだけの科学的根拠が明確でない(C2)

## ①ドセタキセル単剤

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ドセタキセル単剤の第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>) vs ビノレルビン or イホスファミドの比較試験でMSTでは有意差を認めないもドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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<sup>12)</sup>。また、ドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でドセタキセル単剤群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた<sup>13)</sup>。いずれの試験においても、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m<sup>2</sup>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相試験のドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>と同等の効果を有する結果を報告した<sup>14)</sup>。

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ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

## ②ペトレキセド単剤

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるペトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (3週毎)とドセタキセル75mg/m<sup>2</sup> (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、ドセタキセル単剤群で 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の脱毛の発現率がドセタキセル単剤群に有意に高かった<sup>15)</sup>。

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ドセタキセル単剤群で良好であった。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ドセタキセル単剤群が良好であったと報告された<sup>16)</sup>。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にペトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (3週毎)と1000mg/m<sup>2</sup> (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<sup>17)</sup>。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にペトレキセド500mg/m<sup>2</sup>(3週毎)と900mg/m<sup>2</sup> (3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m<sup>2</sup>群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された<sup>18)</sup>。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にペトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

### ③エルロチニブ単剤

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をエルロチニブ単剤群と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( $p<0.001$ )でいずれもエルロチニブ単剤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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブによる間質性肺障害(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<sup>6-7)</sup>。

これらの結果よりEGFR遺伝子変異陰性もしくは不明のPS0-2の2次治療にエルロチニブ単剤の投与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。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

#### ④クリゾチニブ単剤

ALK遺伝子転座陽性に対するクリゾチニブは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<sup>19-20</sup>。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<sup>21</sup>。

しかし、本試験は2次治療以降の投与が全体の90%程度であるが全体の症例数が少ないため、有効性と安全性のデータが十分ではなく、日本人における安全性も十分確認されていないことから、投与に際しては適応の慎重な検討が必要である。

#### ⑤併用療法

ドセタキセル単剤をコントロール群とした無作為化比較試験は4本報告されている。Wachtersらのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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週と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<sup>22</sup>。Pectasidesらのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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<sup>23</sup>。Segawaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+TS-1併用の無作為化比較第II相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、20.7%と16.1%(p=0.81)、22.9カ月と8.7カ月、3.7カ月と3.4カ月(p=0.27)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<sup>24</sup>。本邦におけるTakedaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+ゲムシタビン併用の無作為化第III相試験では、間質性肺障害(ILD)の発症が単剤群では3.1%であったのに対し併用群では20.0%と高頻度に発症し4.6%がILDにより死亡した為早期に試験が終了となった<sup>25</sup>。

Smitらのペメトレキセド単剤とペメトレキセド+カルボプラチン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<sup>26</sup>。

また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されてる。Di Maioらのメタアナリシスでは日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週(p=0.32)で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週(p=0.0009)で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%(p<0.001)でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%(p=0.034)で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった<sup>27</sup>。

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科学的根拠が明確でない。

- 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)
- 12) Fossella FV, 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) Shepherd FA, 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/m<sup>2</sup>) 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)
- 19) Kwak EL, et al. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693-703.  
Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. (III)
- 20) Camidge DR, et al. *ASCO MEETING ABSTRACTS* 2011; 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 A, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011; 7507  
Impact of crizotinib on overall survival of patients with advanced, ALK-positive NSCLC. (IV)
- 22) Wouters FM, et al. Br J Cancer 2005; 92, 15-20  
A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb–IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment ( II )
- 23) 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 )
- 24) Segawa Y, et al. J Thorac Oncol. 2010 Sep;5(9):1430-4.  
A randomized phase II study of a combination of docetaxel and S-1 versus docetaxel monotherapy in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of Okayama Lung Cancer Study Group (OLCSG) Trial 0503. ( II )
- 25) Takeda K, et al. Ann Oncol 2009; 20: 835-41.  
Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104) ( II )
- 26) 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 )
- 27) Di Maio M, 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 )

## 非扁平上皮癌ALK遺伝子転座陽性の1次治療クリゾチニブ使用例の2次治療:PSO-1

### 進行期非小細胞肺癌の初回治療:PSO-1で推奨されるレジメンを行うよう勧められる(B)

現時点で報告されている耐性機序は化学療法と異なり、交差耐性の報告も無いため、ファーストラインの治療成績を考慮する。

## 非扁平上皮癌ALK遺伝子転座陽性の1次治療クリゾチニブ使用例の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を行うよう勧められる(B)

現時点で報告されている耐性機序は化学療法と異なり、交差耐性の報告も無いため、ファーストラインの治療成績を考慮する。

## クリゾチニブ単剤の投与を考慮してもよい(C1)

### クリゾチニブ単剤

ALK遺伝子転座陽性に対するクリゾチニブは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<sup>19-20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

しかし、本試験は2次治療以降の投与が全体の90%程度であるが全体の症例数が少ないため、有効性と安全性のデータが十分ではなく、日本人における安全性も十分確認されていないことから、投与に際しては適応の慎重な検討が必要である。

19) Kwak EL, et al. N Engl J Med. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.

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

20) Camidge DR, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011; 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 A, Yeap BY, Solomon BJ, et al. ASCO MEETING ABSTRACTS 2011; 7507

Impact of crizotinib on overall survival of patients with advanced, ALK-positive NSCLC. (IV)

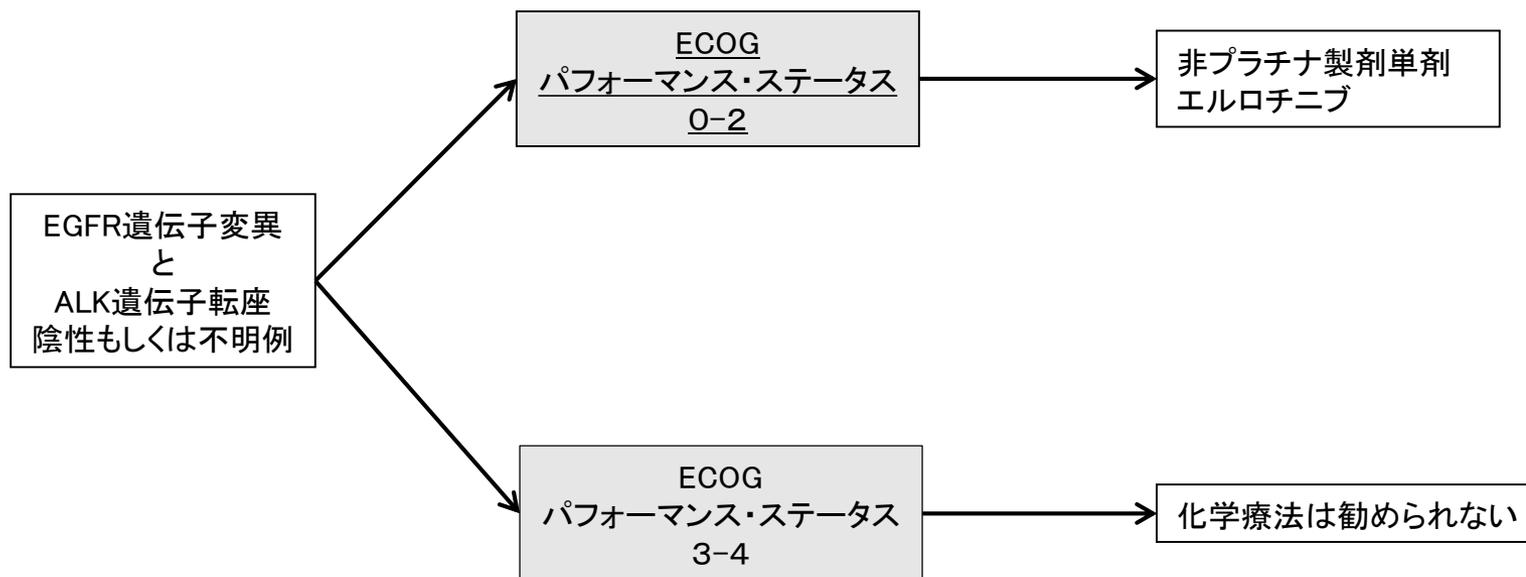
## 非扁平上皮癌ALK遺伝子転座陽性の前治療でクリゾチニブ使用例の3次治療:PSO-2

### 非扁平上皮癌EGFR遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性もしくは不明の2次治療を行なうよう勧められる(B)

EGFR 遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性もしくは不明の非小細胞肺癌の標準的2次治療化学療法とクリゾチニブは、交差耐性がないと考えられているため、EGFR 遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性もしくは不明の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。

# 非扁平上皮癌EGFR遺伝子変異とALK遺伝子転座陰性もしくは不明の2次治療以降

2・3次治療



- ①ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる(A)
- ②ペメトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる(A)
- ③エルロチニブ単剤の投与を行うよう勧められる(B)
- ④2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科学的根拠が明確でない(C2)

## ①ドセタキセル単剤

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ドセタキセル単剤の第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>) vs ビノレルビン or イホスファミドの比較試験でMSTでは有意差を認めないもドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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<sup>12)</sup>。また、ドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>)とBSCの比較ではMST、1年生存率は、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でドセタキセル群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた<sup>13)</sup>。いずれの試験においても、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mgm<sup>2</sup>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相試験のドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>と同等の効果を有する結果を報告した<sup>14)</sup>。

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ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

## ②ペトレキセド単剤

2004年に再発非小細胞肺癌の2次治療におけるペトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (3週毎)とドセタキセル75mg/m<sup>2</sup> (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、ドセタキセル単剤群で 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の脱毛の発現率がドセタキセル単剤群に有意に高かった<sup>15)</sup>。

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ドセタキセル単剤群で良好であった。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ドセタキセル単剤群が良好であったと報告された<sup>16)</sup>。

一方本邦では、既治療非小細胞肺癌を対象にペトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (3週毎)と1000mg/m<sup>2</sup> (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<sup>17)</sup>。さらに、既治療非小細胞肺癌を対象にペトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (3週毎)と900mg/m<sup>2</sup>(3週毎)の無作為化比較第Ⅲ相試験が行われ、RR、MST、PFSは、500mg/m<sup>2</sup>群で7.1%、6.7ヶ月、2.6ヶ月、900mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>群にて毒性の頻度が高い傾向にあったと報告された<sup>18)</sup>。

これらの結果より、再発非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)患者にペトレキセド単剤の投与を行うよう勧められる。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

### ③エルロチニブ単剤

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をエルロチニブ単剤群と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( $p<0.001$ )でいずれもエルロチニブ単剤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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブによる間質性肺障害(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<sup>6-7)</sup>。

これらの結果よりEGFR mutation陰性もしくは不明のPS0-2の2次治療にエルロチニブ単剤の投与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。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

#### ④併用療法

ドセタキセル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らのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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週と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<sup>22)</sup>。Pectasidesらのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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<sup>23)</sup>。Segawaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+TS-1併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、20.7%と16.1%( $p=0.81$ )、22.9ヵ月と8.7ヵ月、3.7ヵ月と3.4ヵ月( $p=0.27$ )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<sup>24)</sup>。本邦におけるTakedaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+ゲムシタビン併用の無作為化第Ⅲ相試験では、間質性肺障害(ILD)の発症が単剤群では3.1%であったのに対し併用群では20.0%と高頻度に発症し4.6%がILDにより死亡した為早期に試験が終了となった<sup>25)</sup>。

Smitらのペメトレキセド単剤とペメトレキセド+カルボプラチン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<sup>26)</sup>。

また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されてる。Di Maioらのメタアナリシスでは日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週( $p=0.32$ )で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週( $p=0.0009$ )で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%( $p<0.001$ )でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%( $p=0.034$ )で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった<sup>27)</sup>。

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科学的根拠が明確でない。

- 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)
- 12) Fossella FV, 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) Shephard FA, 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/m<sup>2</sup>) 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)

22) Wachters FM , et al. Br J Cancer 2005; 92, 15-20

A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb–IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment ( II )

23) 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 )

24) Segawa Y, et al. J Thorac Oncol. 2010 Sep;5(9):1430-4.

A randomized phase II study of a combination of docetaxel and S-1 versus docetaxel monotherapy in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of Okayama Lung Cancer Study Group (OLCSG) Trial 0503. ( II )

25) Takeda K, et al. Ann Oncol 2009; 20: 835-41.

Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104) ( II )

26) Smit EF, et al. J Clin Oncol 2009; 27:2038-45.

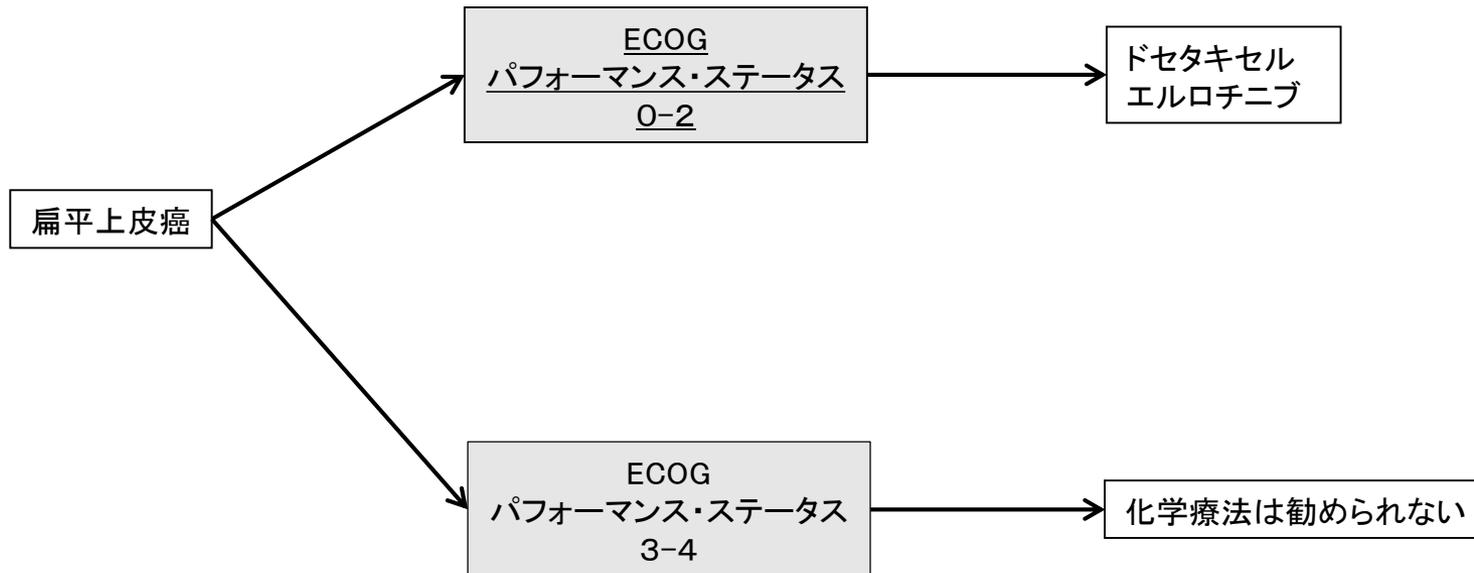
Randomized Phase II and Pharmacogenetic Study of Pemetrexed Compared With Pemetrexed Plus Carboplatin in Pretreated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer ( II )

27) Di Maio M, 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 )

# 扁平上皮癌の2次治療以降

2・3次治療



- ①ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる(A)
- ②エルロチニブ単剤 の投与を行うことを考慮してもよい(C1)
- ③2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科学的根拠が明確でない(C2)

### ①ドセタキセル単剤

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ドセタキセル単剤の第Ⅲ相試験が2つ報告されている。1つはドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>) vs ビノレルビン or イホスファミドの比較試験でMSTでは有意差を認めないもドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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<sup>12)</sup>。また、ドセタキセル(100mg/m<sup>2</sup> or 75mg/m<sup>2</sup>)とBSCとの比較ではMST、1年生存率は、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>、BSC群でそれぞれ7.5ヶ月と37%、4.6ヶ月と19%でドセタキセル単剤群で有意に優れ(p=0.010、P=0.003)、QOLの改善も認められた<sup>13)</sup>。いずれの試験においても、ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>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ドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>の有用性が確立された。本邦における承認用量は60mg/m<sup>2</sup>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相試験のドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>と同等の効果を有する結果を報告した<sup>14)</sup>。

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ドセタキセル単剤の投与を行うよう勧められる。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

## ②エルロチニブ単剤

PS0-3の2次治療以降の再発非小細胞肺癌患者731人をエルロチニブ単剤群と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( $p<0.001$ )でいずれもエルロチニブ単剤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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。

一方で、EGFR-TKIであるゲフィチニブによる間質性肺障害(ILD)のリスクが報告され、そのリスクファクターとして55歳以上、WHO PS不良( $\geq 2$ )、喫煙歴あり、非小細胞肺癌診断からの期間が短い( $< 6$ ヶ月)、CT画像上の正常肺占有率が低い( $< 50\%$ )、既存の間質性肺炎、心血管系の合併症を有する事があげられた。また、発症後の予後不良因子として55歳以上、喫煙歴あり、既存の間質性肺炎、CT画像上の正常肺占有率が低い( $\leq 50\%$ )、胸膜癒着領域が広い( $\geq 50\%$ )事が報告されている<sup>6-7)</sup>。

これらの結果より扁平上皮癌のPS0-2の2次治療にエルロチニブ単剤の投与を行うことは妥当である。

しかし、扁平上皮癌では上記リスクファクターを多く含むことが考えられ投与に関しては、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。

また、2次治療の臨床試験はプラチナ製剤使用症例が対象となっておりため、プラチナ製剤未使用症例に対する2次治療での単剤療法のエビデンス乏しい。

### ③併用療法

ドセタキセル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らのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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週と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<sup>22)</sup>。Pectasidesらのドセタキセル単剤とドセタキセル+イリノテカン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<sup>23)</sup>。Segawaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+TS-1併用の無作為化比較第Ⅱ相試験では、RR、MST、PFSはそれぞれ、20.7%と16.1%( $p=0.81$ )、22.9ヵ月と8.7ヵ月、3.7ヵ月と3.4ヵ月( $p=0.27$ )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<sup>24)</sup>。本邦におけるTakedaらのドセタキセル単剤とドセタキセル+ゲムシタビン併用の無作為化第Ⅲ相試験では、間質性肺障害(ILD)の発症が単剤群では3.1%であったのに対し併用群では20.0%と高頻度に発症し4.6%がILDにより死亡した為早期に試験が終了となった<sup>25)</sup>。

Smitらのペメトレキセド単剤とペメトレキセド+カルボプラチン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<sup>26)</sup>。

また、2次治療の併用療法のメタアナリシスは1本報告されてる。Di Maioらのメタアナリシスでは日本で未承認の薬剤も含まれるも、OSは単剤と併用でそれぞれ34.7週と37.3週( $p=0.32$ )で有意差を認めず、PFSは11.7週と14.0週( $p=0.0009$ )で併用療法に有意差を持って良好であった。有害事象は、Grade3/4の血液毒性がそれぞれ25%と41%( $p<0.001$ )でGrade3/4の非血液毒性が22%と28%( $p=0.034$ )で有意差を持って併用療法に増加していた。つまり、併用療法は有意にRRとPFSを伸ばすがOSの改善が無く、毒性を有意に増すとの結果になった<sup>27)</sup>。

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科学的根拠が明確でない。

- 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)
- 12) Fossella FV, 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) Shephard FA, 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/m<sup>2</sup>) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (IV)
- 22) Wouters FM, et al. Br J Cancer 2005; 92, 15-20  
A randomised phase II trial of docetaxel vs docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment (II)
- 23) 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)
- 24) Segawa Y, et al. J Thorac Oncol. 2010 Sep;5(9):1430-4.  
A randomized phase II study of a combination of docetaxel and S-1 versus docetaxel monotherapy in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of Okayama Lung Cancer Study Group (OLCSG) Trial 0503. (II)
- 25) Takeda K, et al. Ann Oncol 2009; 20: 835-41.  
Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104) (II)
- 26) 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)
- 27) Di Maio M, 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)

## 2次治療以降のレジメン

ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>, on day1  
q3w

ペムトレキセド 500mg/m<sup>2</sup>, on day1  
q3w

ペムトレキセドの投与に際しては下記ビタミンの補充を行う

①葉酸: 投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。  
なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。

②ビタミンB12: 初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB12として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと(3コースごと)に1回投与する。

ゲフィチニブ (250mg) 1錠 1日1回 経口投与

エルロチニブ (150mg) 1錠 1日1回 経口投与

クリゾチニブ (250mg) 1回1cap 1日2回 経口投与

終了