

designed to assess the efficacy of erlotinib versus docetaxel in EGFR-unselected patients and to have 80% power to detect a 1-month difference at a two-sided significance level of $P = .05$. A sample size of 300 patients was planned based on these assumptions. Final analysis was planned after 278 events. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method, and a log-rank test was used to compare treatment groups. The 95% CI of the median survival time was calculated by the method of Brookmeyer and Crowley.¹¹ Estimates of the treatment effect were expressed as HRs and two-sided 95% CIs from a Cox regression model for erlotinib versus docetaxel.

Subgroup analyses for PFS were performed to explore the potential interaction effect of the treatment groups with sex (male v female), PS (0 v 1 or 2), stage (IIIB v IV), histology (adenocarcinoma v other), and smoking status (ever v never). Response, toxicity, and patient characteristics were compared between the treatment groups using Fisher's exact test, and age was compared using the Wilcoxon rank sum test. As secondary end points, we performed similar analyses for PFS and OS in patients with EGFR wild-type and EGFR mutant tumors. To assess the homogeneity of the treatment effect on PFS and OS, an interaction term of treatment and EGFR mutation status (wild-type, exon 19 deletion or L858R, or other) was evaluated in the Cox model using the likelihood ratio test. To correct for potential confounding of patient characteristics other than the EGFR mutation status in these subgroup analyses,

adjusted HRs were also calculated using the Cox regression model, including stratification factors with the exception of institution. Statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Patients

From August 2009 to July 2012, 301 patients were enrolled from 41 institutions belonging to the National Hospital Organization. In the intent-to-treat population, 150 and 151 patients were randomly assigned to erlotinib and docetaxel, respectively (Fig 1). The baseline characteristics were well balanced between the treatment groups in terms of age, sex, PS, smoking status, histology, first- and second-line chemotherapy regimens, and EGFR status (Table 1).

PFS, OS, and Response Rate in EGFR-Unselected Population

Median PFS time was 2.0 months (95% CI, 1.3 to 2.8 months) for erlotinib and 3.2 months (95% CI, 2.8 to 4.0 months) for docetaxel (Fig 2A), but this difference was not significant (HR, 1.22; 95% CI, 0.97 to 1.55; $P = .09$). At data cutoff (January 17, 2013) with median follow-up of 8.9 months, 141 patients (94.0%) in the erlotinib group and 138 patients (91.4%) in the docetaxel group experienced disease

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics for All Study Patients				
Demographic or Clinical Characteristic	Erlotinib (n = 150)		Docetaxel (n = 151)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Sex				
Female	42	28.0	44	29.1
Male	108	72.0	107	70.9
Age, years				
Median	68		67	
Range	37-82		31-85	
Stage				
IIIB	30	20.0	29	19.2
IV	120	80.0	122	80.8
Performance status				
0	77	51.3	78	51.7
1	67	44.7	67	44.4
2	6	4.0	6	4.0
Smoking status				
Ever-smoker	111	74.0	114	75.8
Never-smoker	39	26.0	37	24.5
Histology				
Adenocarcinoma	104	69.3	103	68.2
Squamous cell carcinoma	29	19.3	32	21.2
Others	17	11.3	16	10.6
First-line treatment	150	100	151	100
Platinum doublet	141	94.0	140	92.7
Platinum doublet + bevacizumab	6	4.0	10	6.6
Other	3	2.0	1	0.7
Second-line treatment	29	19.3	21	13.9
Platinum doublet	19	12.7	9	6.0
Platinum doublet + bevacizumab	3	2.0	3	2.0
Other	7	4.7	9	6.0
EGFR status				
Wild-type	109	72.7	90	59.6
Exon 19 deletion or L858R	21	14.0	30	19.9
Other mutations	2	1.3	3	2.0
Insufficient/not examined	18	12.0	28	18.6

Abbreviation: EGFR, epidermal growth factor receptor.

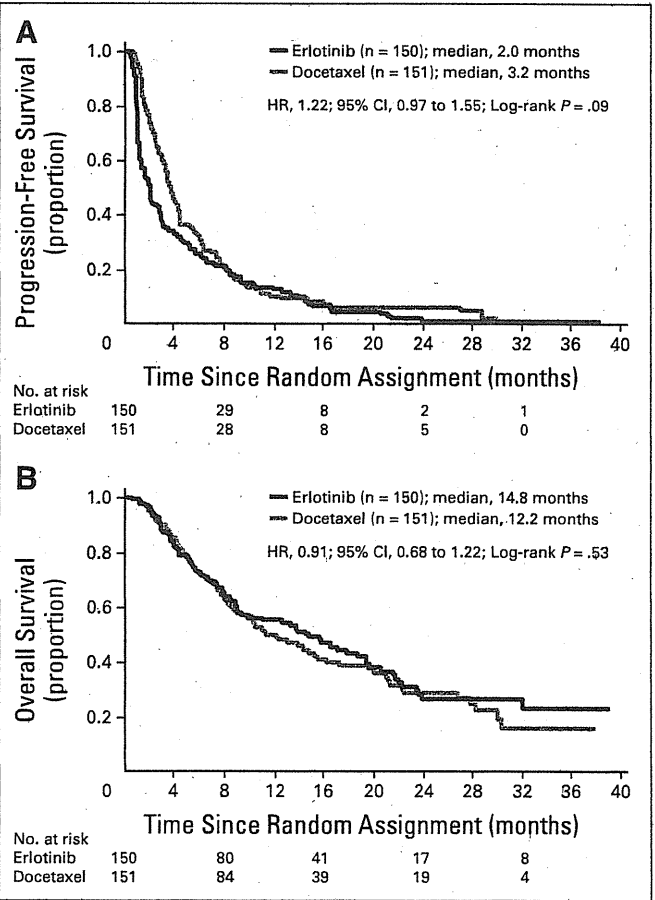


Fig 2. (A) Progression-free survival (all patients). (B) Overall survival (all patients). HR, hazard ratio.

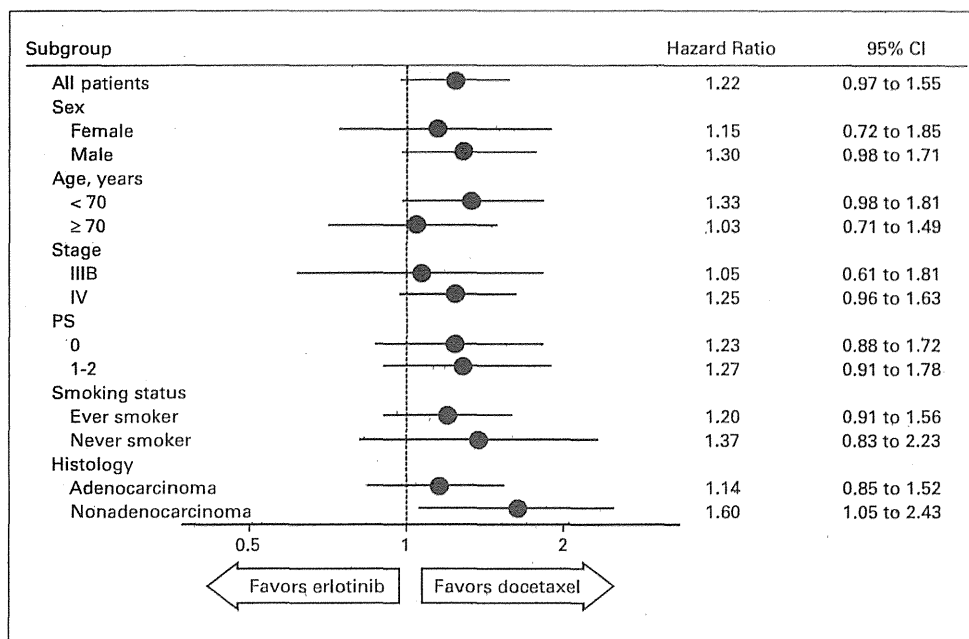


Fig 3. Progression-free survival in clinical subgroups (all patients). PS, performance status.

progression or death. The median OS time was 14.8 months (95% CI, 9.0 to 19.4 months) for erlotinib and 12.2 months (95% CI, 9.0 to 15.5 months) for docetaxel (HR, 0.91; 95% CI, 0.68 to 1.22; $P = .53$; Fig 2B). The number of patients with tumor response was similar in both groups; 25 patients (17.0%; 95% CI, 11.3% to 24.1%) responded in the erlotinib group, and 26 patients (17.9%; 95% CI, 12.1% to 25.2%) responded in the docetaxel group ($P = .88$). A complete response was reported in the erlotinib group in one patient with unknown *EGFR* status. As shown in Figure 3, subgroup analyses for PFS revealed that there was no significant difference between the two drugs, with the exception of nonadenocarcinoma histology (HR, 1.60; 95% CI, 1.05 to 2.43; $P = .03$). All factors numerically favored docetaxel.

PFS, OS, and Response Rate in *EGFR* Wild-Type and Mutant Tumors

EGFR status was determined in 255 (84.7%) of 301 patients, including 199 patients with wild-type *EGFR* NSCLC and 51 patients with active mutant *EGFR* NSCLC. The interaction term between treatment and *EGFR* mutation status was significant for PFS but not for OS ($P = .03$ and $P = .20$, respectively). In patients with *EGFR* wild-type disease, there was no significant difference between the erlotinib and docetaxel groups regarding sex (men and women: 85 and 24 v 68 and 22 patients, respectively; $P = .74$), age (median age, 68 v 67 years, respectively; $P = .96$), PS (0, 1, and 2: 52, 52, and five v 38, 49, and three patients, respectively; $P = .66$), histology (adenocarcinoma and nonadenocarcinoma: 72 and 37 v 58 and 32 patients, respectively; $P = .88$), stage (IIIB and IV: 26 and 83 v 20 and 70 patients, respectively; $P = .87$), and smoking status (ever-smoker and never-smoker: 87 and 22 v 76 and 14 patients, respectively; $P = .46$). In patients with *EGFR* wild-type tumors, the docetaxel group had a significantly longer PFS (2.9 months; 95% CI, 2.1 to 3.3 months) than the erlotinib group (1.3 months; 95% CI, 1.1 to 2.0 months; Fig 4A). A supportive Cox analysis with stratification factors confirmed the significant difference (adjusted HR, 1.57; 95% CI, 1.18 to 2.11; $P < .01$).

However, the difference in OS was not statistically significant. The median OS was 9.0 months (95% CI, 7.8 to 14.5 months) in the erlotinib group compared with 10.1 months (95% CI, 7.3 to 12.4 months) in the docetaxel group ($P = .91$; Fig 4B). In terms of tumor response, six patients (5.6%; 95% CI, 2.1% to 11.9%) responded to erlotinib, and 17 patients (20.0%; 95% CI, 12.1% to 30.1%) responded to docetaxel ($P < .01$).

In patients with *EGFR* mutations, median PFS and median OS were longer in the erlotinib group than in the docetaxel group (PFS: 9.3 v 7.0 months, respectively; OS: not reached v 27.8 months, respectively). However, these differences in PFS (Fig 4C) and OS (Fig 4D) were not statistically significant.

Safety

The safety population included 300 patients: 150 in each group (Table 2). The most common adverse event with erlotinib was rash (92.7%), whereas docetaxel was associated with fatigue (71.3%), nausea (50.0%), and hematologic toxicities. Grade 3 to 4 leukopenia, neutropenia, and febrile neutropenia were significantly more frequent with docetaxel compared with erlotinib (0.7% v 64.0%, 0.7% v 80.0%, and none v 15.3%, respectively; Table 2). Two patients in the erlotinib group died of interstitial lung disease, and one patient in the docetaxel group died as a result of infection.

Poststudy Treatment

The number of patients who received further treatment was similar in the two groups ($P = .22$). Sixty-one patients (42.3%) in the erlotinib group received docetaxel, and 55 patients (37.9%) in the docetaxel group received *EGFR*-TKIs. Other drugs were administered to 45 patients (31.3%) in the erlotinib group and 41 patients (28.3%) in the docetaxel group. In the unselected population, no difference in OS was observed between the erlotinib and docetaxel arms when comparing patients who went on to receive subsequent chemotherapy (HR, 0.96; 95% CI, 0.62 to 1.49; $P = .84$).

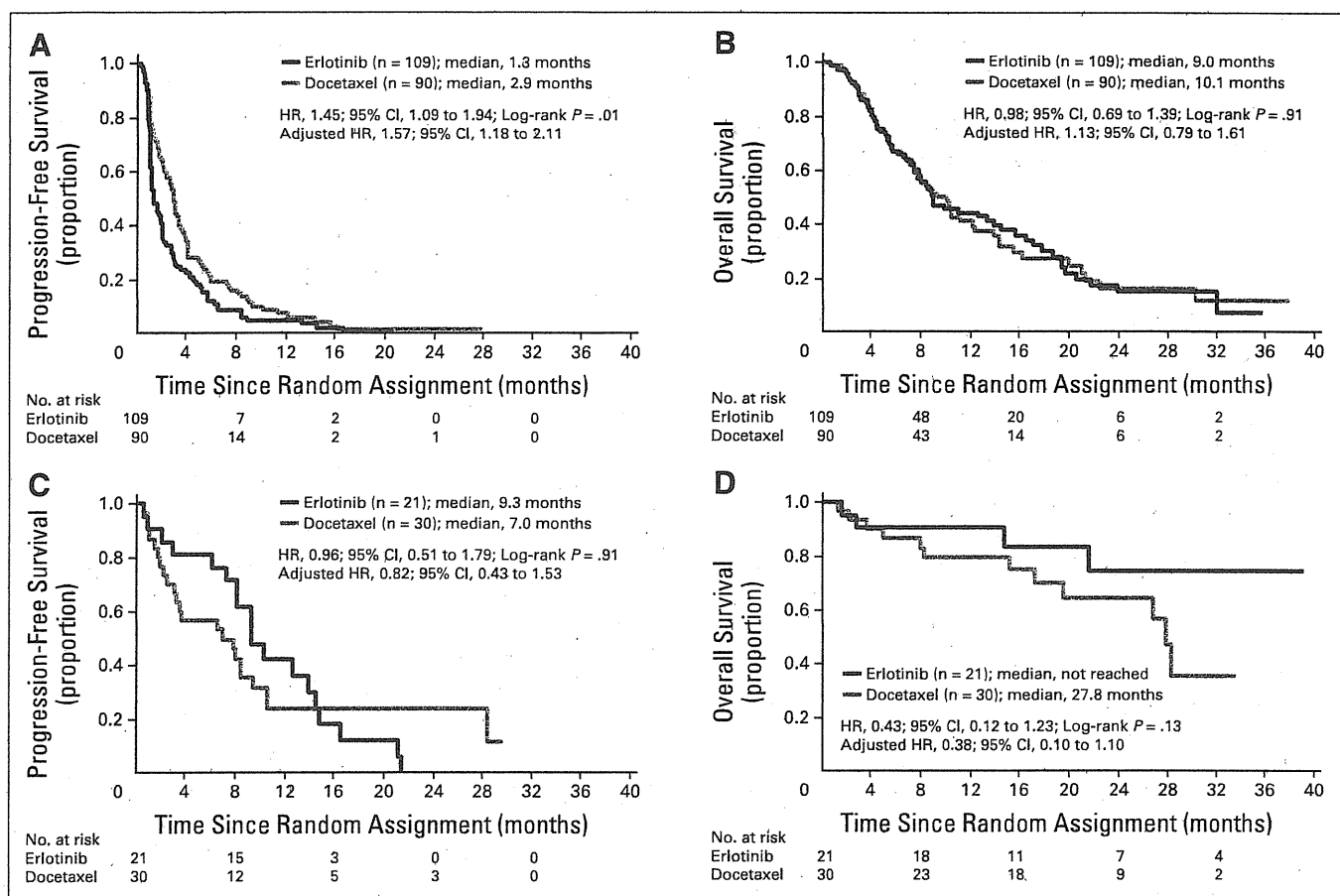


Fig 4. (A) Progression-free survival (PFS) in epidermal growth factor receptor (*EGFR*) wild-type tumors. (B) Overall survival (OS) in *EGFR* wild-type tumors. (C) PFS in *EGFR* mutant tumors (exon 19 deletion or L858R). (D) OS in *EGFR* mutant tumors (exon 19 deletion or L858R). HR, hazard ratio.

Similarly, no difference was observed in the unselected population between the two arms when comparing patients who did not go on to receive subsequent chemotherapy (HR, 1.28; 95% CI, 0.77 to 2.12; $P = .34$). However, patients with *EGFR* wild-type tumors

who were treated with docetaxel and did not receive subsequent therapy had a trend toward longer OS when compared with patients treated with erlotinib (HR, 1.79; 95% CI, 0.95 to 3.35; $P = .06$). However, no significant difference in OS was seen between the

Table 2. Common Adverse Events

Toxicity	All Grades					Grade 3 or 4				
	Erlotinib (n = 150)		Docetaxel (n = 150)		P	Erlotinib (n = 150)		Docetaxel (n = 150)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%		No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Rash	139	92.7	22	14.7	< .01	20	13.3	1	0.7	< .01
Nausea	46	30.7	75	50.0	< .01	3	2.0	5	3.3	.72
Vomiting	13	8.7	25	16.7	.06	1	0.7	0		1.00
Diarrhea	57	38.0	31	20.7	< .01	2	1.3	2	1.3	1.00
Fatigue	80	53.3	107	71.3	< .01	8	5.3	7	4.7	1.00
Anemia	120	80.0	141	94.0	< .01	6	4.0	12	8.0	.22
Thrombocytopenia	31	20.7	48	32.0	.04	0		3	2.0	.245
Leukopenia	19	12.7	140	93.3	< .01	1	0.7	96	64.0	< .01
Neutropenia	15	10.0	136	90.7	< .01	1	0.7	120	80.0	< .01
Neutropenic fever						0		23	15.3	< .01
AST	43	28.7	36	24.0	.43	3	2.0	0		.25
ALT	39	26.0	35	23.3	.69	5	3.3	1	0.7	.21
Pneumonitis	10	6.7	8	5.3	.81	2	1.3	3	2.0	1.00

erlotinib and docetaxel arms in patients who received any subsequent treatment (HR, 0.91; 95% CI, 0.63 to 1.32; $P = .62$).

DISCUSSION

This study showed that there was no significant difference in PFS when comparing erlotinib versus docetaxel as second- or third-line treatment for an *EGFR*-unselected population with NSCLC. In the pre-planned subgroup analysis, PFS and response rate were significantly better with docetaxel than erlotinib in *EGFR* wild-type tumors. In contrast, patients with *EGFR* mutant tumors showed longer PFS and OS in the erlotinib group than in the docetaxel group, although these differences did not reach statistical significance, possibly because of the small sample size.

To date, five phase III trials have compared *EGFR*-TKI and chemotherapy in patients with previously treated and *EGFR*-unselected NSCLC.^{5,6,12-14} INTEREST was the largest study and examined gefitinib versus docetaxel, but there was no significant difference between these two agents in terms of median PFS (2.2 v 2.7 months, respectively) and median OS (7.6 v 8.0 months, respectively).⁵ This trend was also confirmed for Japanese patients in the V15-32 trial.⁶ Other drugs examined included erlotinib versus pemetrexed by the Hellenic Oncology Research Group¹³ and erlotinib versus docetaxel/pemetrexed in the Tarceva in Treatment of Advanced NSCLC (TITAN) study,¹⁴ and similar results were obtained; there was no difference in PFS and OS between *EGFR*-TKI and chemotherapy. The findings of DELTA are consistent with the results from these phase III trials in *EGFR*-unselected patients with NSCLC.

Therapy can now be individualized based on the molecular profile of the tumor. Convincing evidence that *EGFR*-TKIs have marked antitumor activity in patients with activating mutations of exons 19 and 21 of the *EGFR* gene has accumulated.^{15,16} This genotyping-guided treatment has been effective in clinical practice. Along with these achievements, the role of *EGFR*-TKIs in patients with *EGFR* wild-type NSCLC has been discussed.¹⁷ Our prospectively defined analyses included an examination of *EGFR* wild-type NSCLC, revealing 199 patients with wild-type *EGFR* disease (66.1%) among the 255 patients (84.7%) who were assessed for *EGFR* mutations, which is a higher proportion than that assessed in previous studies.^{13,14,18} The present analysis showed that docetaxel was superior to erlotinib in terms of PFS in the subset analysis for *EGFR* wild-type NSCLC. To date, three randomized studies have compared *EGFR*-TKIs and chemotherapy focusing on wild-type *EGFR* tumors.^{14,18} However, our data are inconsistent with the subset analyses of the INTEREST¹⁸ and TITAN trials,¹⁴ both of which showed no significant difference in PFS when comparing *EGFR*-TKIs and chemotherapy. Another recent phase III study, the Tarceva Italian Lung Optimization Trial (TAILOR),¹⁹ in which all the patients had *EGFR* wild-type disease, reported the same results as ours. Because the sample size of the four studies is approximately 200 patients, the discrepancy in PFS among studies might partly be attributable to the methods used for *EGFR* analysis. For example, INTEREST and TITAN used direct sequencing, whereas the TAILOR study used restriction fragment length polymorphism and Sanger sequencing. DELTA adopted highly sensitive PCR-based assays. The TAILOR and DELTA studies used likely more sensitive methods to detect mutations than direct sequencing, particularly for diagnostic tumor samples.²⁰ The response rates for *EGFR*-

TKI versus docetaxel were 6.6% v 9.8%, respectively, in INTEREST; 3.0% v 15.5%, respectively, in TAILOR; and 5.6% v 20.0%, respectively, in DELTA (no data available for TITAN). These data support our observations regarding the PFS benefit in the docetaxel group of DELTA.

In contrast to PFS and response rate, there were no differences in OS when comparing *EGFR*-TKI and chemotherapy in our study as well as in the subset analysis of INTEREST and TITAN. Only the TAILOR study, which did not allow cross-over therapy, showed that docetaxel was better than erlotinib in terms of PFS and OS. In the DELTA study, approximately 40% of patients received cross-over treatments, and other subsequent therapies were similarly delivered in both groups. Therefore, unlike PFS, OS may not be affected by subsequent therapies. In fact, we found a trend toward better OS in the docetaxel group than in the erlotinib group in *EGFR* wild-type patients who received no subsequent chemotherapy in our subset analysis. Given the active drugs available for poststudy chemotherapy that might confer prolonged survival after progression, PFS can be a clinically relevant end point, and further research and discussion are required.^{21,22}

The response rate of 20% in the docetaxel arm was higher and hematologic toxicities were more severe compared with the response rate and hematologic toxicities seen in phase III trials in Western countries. There might be some ethnic differences in efficacy and toxicity between white and Asian patients.^{23,24} For example, in the Common Arm Trial, which compared clinical outcomes between US and Japanese patients treated with carboplatin and paclitaxel according to identical study design, eligibility criteria, and staging system,²⁵ the PFS and OS were longer and adverse effects of neutropenia and anemia were more severe in Japanese patients. Although 75 mg/m² of docetaxel is more commonly used in Western populations, the absolute response rate and survival in DELTA do not suggest underdosing.

This study has several limitations. First, we failed to detect a significant difference in PFS in the unselected population, which may have been a result of the small sample size. Second, the trial was nonblinded, and the primary end point of PFS was assessed by the individual investigator at each institution. Therefore, caution should be used when comparing our results with those of other studies in which PFS was centrally assessed.

In summary, the present study showed no significant difference in PFS and OS when comparing docetaxel and erlotinib in *EGFR*-unselected patients with NSCLC. However, docetaxel was superior to erlotinib in terms of PFS and response rate (but not OS) in patients with *EGFR* wild-type disease.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** None **Stock Ownership:** Masaaki Fukuda, Chugai Pharmaceutical

Honoraria: Tomoya Kawaguchi, Chugai Pharmaceutical, sanofi-aventis; Hideyuki Nakagawa, Chugai Pharmaceutical; Toshiyuki Kozuki, Chugai Pharmaceutical; Yoshio Tomizawa, Chugai Pharmaceutical; Minoru Takada, Chugai Pharmaceutical, sanofi-aventis; Hideo Saka, Chugai Pharmaceutical; Akihito Kubo, Chugai Pharmaceutical, sanofi-aventis
Research Funding: Mitsuhiro Kamimura, Chugai Pharmaceutical; Hideo Saka, Chugai Pharmaceutical
Expert Testimony: None
Patents, Royalties, and Licenses: None
Other Remuneration: None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Tomoya Kawaguchi, Masahiko Ando, Shun-ichi Isa, Minoru Takada, Hideo Saka, Akihito Kubo

Administrative support: Masahiko Ando, Shun-ichi Isa

Provision of study materials or patients: Tomoya Kawaguchi, Kazuhiro Asami, Yoshio Okano, Masaaki Fukuda, Hideyuki Nakagawa, Hidenori Ibata, Toshiyuki Kozuki, Takeo Endo, Atsuhisa Tamura, Mitsuhiro Kamimura, Kazuhiro Sakamoto, Michihiro Yoshimi, Yoshifumi Soejima, Yoshio Tomizawa, Hideo Saka

Collection and assembly of data: Tomoya Kawaguchi, Kazuhiro Asami, Masaaki Fukuda, Hideyuki Nakagawa, Hidenori Ibata, Toshiyuki Kozuki, Takeo Endo, Atsuhisa Tamura, Mitsuhiro Kamimura, Kazuhiro Sakamoto, Michihiro Yoshimi, Yoshifumi Soejima, Yoshio Tomizawa, Hideo Saka, Akihito Kubo

Data analysis and interpretation: Tomoya Kawaguchi, Masahiko Ando, Yoshio Okano, Shun-ichi Isa, Minoru Takada, Hideo Saka, Akihito Kubo
Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

- Favaretto AG, Pasello G, Magro C: Second and third line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Discov Med* 8:204-209, 2009
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:2095-2103, 2000
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al: 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. *J Clin Oncol* 18:2354-2362, 2000
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123-132, 2005
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. *Lancet* 372:1809-1818, 2008
- Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al: Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:4244-4252, 2008
- Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C, et al: Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol* 5:1616-1622, 2010
- Perng RP, Yang CH, Chen YM, et al: High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 62:78-84, 2008
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-957, 2009
- Goto K, Satouchi M, Ishii G, et al: An evaluation study of EGFR mutation tests utilized for non-small-cell lung cancer in the diagnostic setting. *Ann Oncol* 23:2914-2919, 2012
- Brookmeyer R, Crowley J: A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 38:29-41, 1982
- Lee DH, Park K, Kim JH, et al: Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 16:1307-1314, 2010
- Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, et al: Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 119:2754-2764, 2013
- Ciuleanu T, Stelmach L, Cjencas S, et al: Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): A randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 13:300-308, 2012
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-2388, 2010
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: 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. *Lancet Oncol* 11:121-128, 2010
- Laurie SA, Goss GD: Role of epidermal growth factor receptor inhibitors in epidermal growth factor receptor wild-type non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31:1061-1069, 2013
- Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al: Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 28:744-752, 2010
- Garassino MC, Martelli O, Brogini M, et al: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981-988, 2013
- Pao W, Ladanyi M: Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: Searching for the ideal method. *Clin Cancer Res* 13:4954-4955, 2007
- Broglio KR, Berry DA: Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 101:1642-1649, 2009
- Booth CM, Eisenhauer EA: Progression-free survival: Meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 30:1030-1033, 2012
- Soo RA, Loh M, Mok TS, et al: Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 6:1030-1038, 2011
- Hasegawa Y, Kawaguchi T, Kubo A, et al: Ethnic difference in hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy: A pooled analysis on Asian versus non-Asian in phase II and III clinical trials. *J Thorac Oncol* 6:1881-1888, 2011
- Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, et al: Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol* 27:3540-3546, 2009

GLOSSARY TERMS

epidermal growth factor receptor (EGFR): also known as HER1. Belongs to a family of receptors (HER2, HER3, HER4 are other members of the family) and binds to the EGF, TGF- α , and other related proteins, leading to the generation of proliferative and survival signals within the cell. It also belongs to the larger family of tyrosine kinase receptors and is generally overexpressed in several solid tumors of epithelial origin.

erlotinib: also known as Tarceva (Genentech, South San Francisco, CA). Erlotinib is a small molecule that inhibits the tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor/HER1 and has been evaluated extensively in clinical trials in patients with non-small-cell lung cancer, pancreatic cancer, and glioblastoma multiforme.

小児未分化大細胞型リンパ腫に対する ランダム化国際臨床試験 ALCL99-R1 国内登録例の解析

森 鉄 也¹, 深 野 玲 司⁴, 齋 藤 明 子⁵, 瀧 本 哲 也²,
関 水 匡 大⁵, 中 澤 温 子³, 鶴 澤 正 仁⁶, 小 林 良 二⁷,
堀 部 敬 三⁵; 日本小児白血病リンパ腫研究グループ

欧州と日本の共同研究による ALCL99-R1 は、小児未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) を対象とした最大規模の国際臨床試験である。試験治療の国内における有効性と安全性を示すことを目的として、国内登録例の集計を行い国際臨床試験の結果と比較した。国際臨床試験登録 352 例、国内登録 44 例の臨床的特徴は類似し、観察期間中央値、2 年無イベント生存率、生存率はそれぞれ、3.8 年、74%、93%、および 3.5 年、81%、96%であった。メトトレキサートの投与量・時間、および髄注の有無による無イベント生存率、化学療法コース毎の毒性発症割合を比較した無作為割付け試験の結果は、国内登録、国際臨床試験で同様であった。小児 ALCL に対する標準治療に位置づけられる ALCL99-R1 の、国内における有効性と安全性は国際臨床試験の結果と同様と考えられた。国際臨床試験は頻度の低い小児リンパ腫に対する治療開発に貢献する方法と考えられる。(臨床血液 55 (5): 526~533, 2014)

Key words: ALCL, Childhood, International clinical trial, Collaboration

緒 言

未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) は、小児非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) の 10~20% の頻度^{1,2)}、国内における発症頻度は年間 15~25 例程度の稀な疾患である。疾患概念が提唱された 1980 年代後半以降、欧米の研究グループによりさまざまな小規模臨床試験が行われ、いずれも 60~75% の無イベント生存率が報告された^{3~8)}。日本における同時期の後方視的集計も同様の転帰を報告している⁹⁾。

欧州の国際研究グループ EICNHL (European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin lymphoma) は、BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) グループ^{3,4)}、SFOP

(Société Française d'Oncologie Pédiatrique)⁵⁾、UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group)⁶⁾による小児 ALCL を対象とした臨床試験登録の後方視的合意解析を行い¹⁰⁾、最も良好な成績が報告された NHL-BFM90 の化学療法^{3,4)}を治療骨格とし、縦隔病変、皮膚病変、臓器病変 (肺病変・肝浸潤・脾浸潤) のいずれかを伴う例を高リスク群に設定した大規模国際臨床試験 ALCL99 を計画した。

ALCL99 は、(1) 6 コースの化学療法の各コースにおいて髄注とメトトレキサート (methotrexate, MTX) 1 g/m²/24 時間投与 (42 時間からロイコボリン救済) を行う MTX1 群と、同各コースで髄注を行わず MTX 3 g/m²/3 時間投与 (24 時間からロイコボリン救済) を行う MTX3 群間の無イベント生存率の比較を目的とした無作為割付け試験 (ALCL99-R1)¹¹⁾、(2) 高リスク群において、6 コースの化学療法終了後に、総治療期間 1 年まで週に 1 回のビンブラスチン投与を継続する維持療法の有無による無イベント生存率の比較を目的とした第 2 の無作為割付け試験 (ALCL99-R2)¹²⁾、およびすべての小児 ALCL 例を対象とした登録・観察研究により構成された。1999 年 11 月に欧州における登録が開始され、2002 年 6 月に日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group,

受付: 2013 年 12 月 24 日

受理: 2014 年 1 月 28 日

¹ 国立成育医療研究センター小児がんセンター血液腫瘍科

² 国立成育医療研究センター小児がん疫学臨床研究センター

³ 国立成育医療研究センター病理診断部

⁴ 国立病院機構九州がんセンター小児科

⁵ 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

⁶ 愛知医科大学先端医学研究センター

⁷ 札幌北極病院小児科

JPLSG) における登録が開始された。

日本および欧州の 12 か国の参加による ALCL99-R1 は 2005 年 12 月に、ALCL99-R2 は 2006 年 12 月に登録を終了し、観察期間を経て、研究成果は既に論文発表されている^{11, 12)}。ALCL99-R1 の成果¹¹⁾の概要を以下に記す。解析対象例 (352 例) の観察期間中央値は 3.8 年、MTX1 群 (175 例)、MTX3 群 (177 例) の 2 年無イベント生存率はそれぞれ 73.6%, 74.5%, 2 年生存率はそれぞれ 90.1%, 94.9% で、いずれも両群間に有意な差を認めなかった。中枢神経再発は 2 例で、いずれも MTX1 群であった。両群計 2,050 コースの化学療法後の毒性発現比率が比較され、MTX1 群において、grade 4 の血液毒性、grade 3~4 の口内炎などの発現比率が有意に高値であった。

本研究では、ALCL99-R1 試験治療の国内における有効性と安全性を示すことを目的として、国内登録例の集計を行い国際臨床試験の結果と比較した。国際臨床試験

において検証された事象について、少数の国内登録例において同様の傾向を確認することにより、本試験治療を国内における標準治療に位置づけることが可能になると考えられる。

方 法

国際臨床試験 ALCL99-R1 は、22 歳未満の病理組織診断された ALCL 例を対象とし、孤立した皮膚病変のみの例、中枢神経浸潤を伴う例、完全切除された stage I 例などは除外された。試験参加施設の倫理審査委員会による研究計画の承認、および対象患者あるいは代諾者からインフォームドコンセントが得られている。治療開始前の身体所見、血液・尿・骨髄・脳脊髄液検査、画像検査などは既に報告された方法¹¹⁾により評価された。化学療法レジメンを Table 1 に示す。5 日間のプレフェーズの後に無作為割り付けが行われ、引き続きコース A、コース B が 21 日の間隔で交互に合計 6 コース行われ

Table 1 Chemotherapy drug, dose, and schedule in each course of ALCL99

Course and Drug	Dose and Schedule
Prephase	
Dexamethasone	5 mg/m ² on days 1 and 2; 10 mg/m ² on days 3 to 5
Cyclophosphamide	200 mg/m ² on days 1 and 2
Triple intrathecal injection	Day 1
Course A	
Dexamethasone	10 mg/m ² on days 1 to 5
Methotrexate	Random assignment* on day 1
Ifosphamide	800 mg/m ² on days 1 to 5
Cytarabine	150 mg/m ² ×2 on days 4 and 5
Etoposide	100 mg/m ² on days 4 and 5
Course B	
Dexamethasone	10 mg/m ² on days 1 to 5
Methotrexate	Random assignment* on day 1
Cyclophosphamide	200 mg/m ² on days 1 to 5
Doxorubicin	25 mg/m ² on days 4 and 5

All patients received a 5-days prephase followed by six alternating courses (A and B) administered every 21 days.

* Arm MTX1 included methotrexate 1 g/m² in 24-hour infusion with triple intrathecal injection at day 1 and leucovorin rescue (15 mg/m²) at 42, 48, and 54 hours. Arm MTX3 included methotrexate 3 g/m² in 3-hour infusion with no intrathecal injection and leucovorin rescue (15 mg/m² every 6 hours) starting at 24 hours and ending when the methotrexate level was <0.15 μm/l.

Additionally, high-risk patients could enter the second randomized trial before the first course B, which randomly assigned patients to receive or not receive a vinblastine injection (6 mg/m²) during the five latter courses and then weekly for a total duration of treatment of 1 year.

る。高リスク群においてはビンブラスチン投与を継続する維持療法の有無による無作為割り付け試験 ALCL99-R2 が併行された。治療効果、および毒性の判定は各化学療法コースの後に既に報告された方法¹¹⁾により行われた。毒性の判定は、小児を対象に修正された National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0 により、grade 4 の血液毒性、および grade 3 または 4 の非血液毒性を重篤な毒性 (severe toxicity) と分類した。無作為割り付け、およびデータ収集・管理は、フランス、ドイツ、イタリア、スウェーデン、日本に設置された地域データセンターで行われ、フランスに設置された中央データセンターで集計・解析された。プライマリーエンドポイントである無イベント生存率、および生存率、急性毒性発現比率の比較の算定は、既に報告された統計方法¹¹⁾により行われた。

日本の地域データセンター (国立病院機構名古屋医療センター内 JPLSG データセンター) により、国際臨床試験登録例として収集・管理され、中央データセンターに提出された国内登録例のデータを集計し、Brugières らにより報告された国際臨床試験の結果¹¹⁾と比較した。SPSS11.0 を用いて、生存率算定、生存曲線作成は Kaplan-Meier 法、生存曲線の比較は log-rank 法、登録例の治療開始前の評価の比較、および治療群間の毒性の発症比率の比較は χ^2 検定により行った。

結 果

Fig. 1 に、登録例の適格性、無作為割り付け結果を、国際臨床試験、国内登録例別に示す。48 例の ALCL99

国内登録例のうち、44 例が ALCL99-R1 無作為割り付け対象とされた (国際臨床試験では 487 例中 375 例)。対象外の 4 例中、2 例は孤立した皮膚病変のみの例、1 例は完全切除された stage I 例、1 例は登録の不備であった。無作為割り付け後に、病理組織診断の国際レビューにより ALCL 以外と診断され、解析対象外に分類された国内登録例はなかった (国際臨床試験では 375 例中 23 例が解析対象外に分類)。

Table 2 に、無作為割り付け対象例の治療開始前の評価結果を、国際臨床試験、国内登録例別に示す。国内登録例における男性の割合は 48%，診断時年齢の中央値は 10.3 歳 (9 か月～16 歳 11 か月)、St. Jude 病期分類による進行病期 (stage III, IV) の割合は 82% で、国際臨床試験においては、それぞれ 59%，11.2 歳、74% であった。国内登録例における高リスク因子である縦隔病変、皮膚病変、臓器病変を伴う割合は、32%，23%，27% で、国際臨床試験においては、それぞれ 47%，19%，46% であった。

Table 3 に、無作為割り付け対象例の転帰を、国際臨床試験、国内登録例別に示す。国内登録例における観察期間の中央値は 42 か月 (国際臨床試験 44 か月)、イベント 11 件はすべて再発で、2 年無イベント生存率は 79.3% (国際臨床試験 74.1%)、2 年生存率は 95.2% (国際臨床試験 92.5%) であった。国内登録例の 5 年無イベント生存率は 70.7%，5 年生存率は 92.0% であった。Fig. 2 に国内登録例の生存曲線を示す。国内登録例における MTX1 群、MTX3 群間で、2 年無イベント生存率、2 年生存率の差は明らかでなかった。

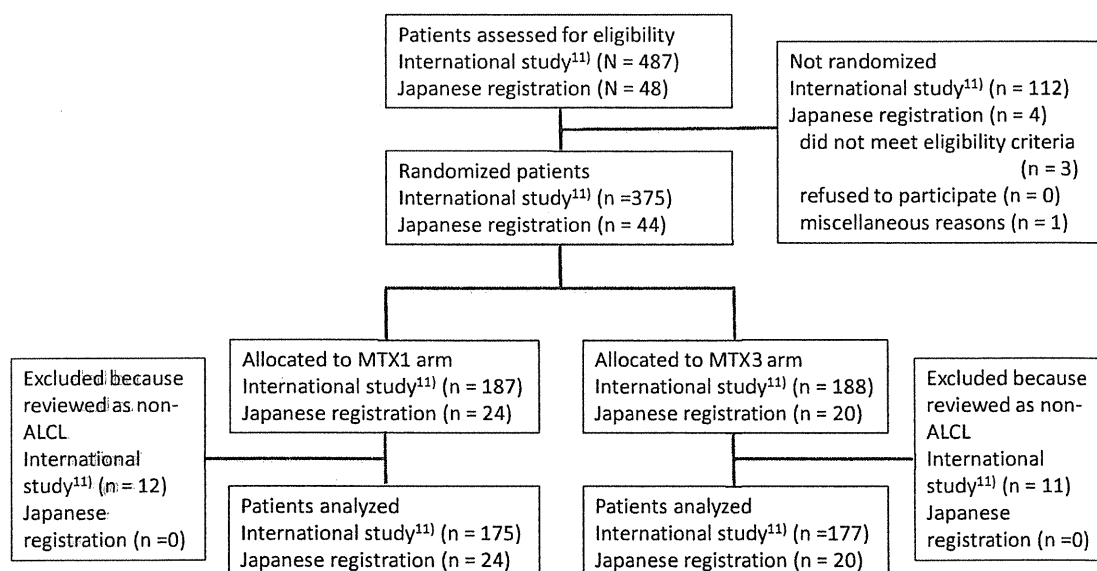


Fig. 1 Participant flow in ALCL99-R1 study. ALCL, anaplastic large cell lymphoma.

Table 2 Comparison of patient characteristics with Japanese registration

	International Study ¹¹⁾	Japanese registration	P
Total number of patients	352	44	
Characteristics	No. (%)	No. (%)	
Male sex	221 (59%)	21 (48%)	0.053
Median age at diagnosis	11.2	10.3	—
“B” symptom	197 (56%)	27 (61%)	0.464
Site of disease			
Peripheral lymph node	308 (88%)	32 (73%)	0.008
Mediastinal involvement	167 (47%)	14 (32%)	0.050
Visceral involvement	162 (46%)	12 (27%)	0.018
Lung lesion	75 (21%)	5 (11%)	0.121
Liver involvement	49 (14%)	2 (5%)	0.080
Spleen involvement	64 (18%)	2 (5%)	0.022
Skin lesion	68 (19%)	10 (23%)	0.592
Soft tissue mass	55 (16%)	10 (23%)	0.230
Bone lesion	58/309 (19%)	12 (27%)	0.186
Bone marrow involvement	42 (12%)	4 (9%)	0.579
St. Jude stage III, IV	262 (74%)	36 (82%)	0.284

Table 3 Comparison of outcome and event with Japanese registration

	International Study ¹¹⁾		Japanese registration	
Total number of patients	352		44	
Median follow-up time	44 months		42 months	
2-year EFS	74.1%		79.3%	
2-year OS	92.5%		95.2%	
	MTX1 arm n = 175	MTX3 arm n = 177	MTX1 arm n = 24	MTX3 arm n = 20
Complete remission	155 (89%)	154 (87%)	23 (96%)	17 (85%)
2-year EFS	73.6%	74.5%	74.5%	85.0%
			P = 0.6534	
2-year OS	90.1%	94.9%	100%	90.0%
			P = 0.0735	
Events	51	51	6	5
Progression	8	6	0	0
Toxic death as first event	1	3	0	0
Relapse	42	42	6	5
CNS relapse	2	0	0	0
Deaths	19	13	0	3

OS, overall survival; EFS, event-free survival

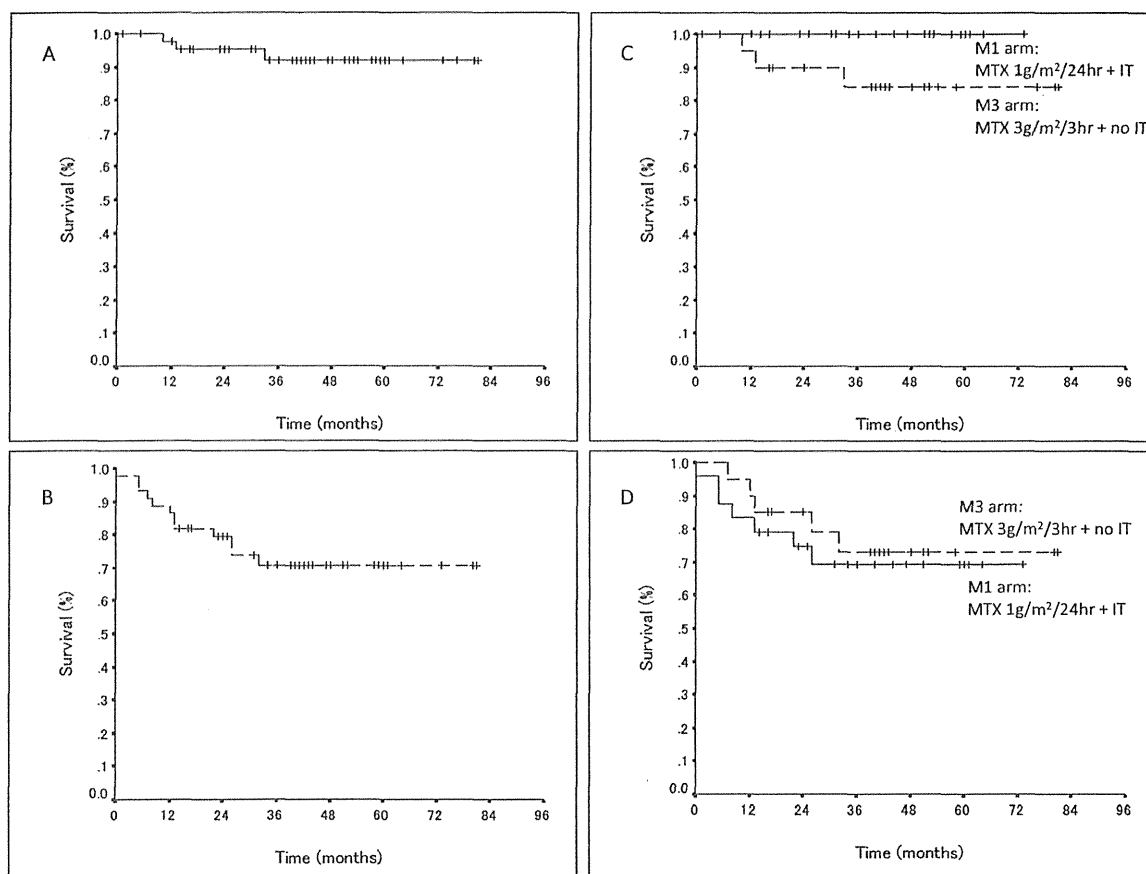


Fig. 2 (A) Overall survival, and (B) event-free survival of the patients registered in Japan. (C) OS, and (D) EFS by treatment arm. MTX, methotrexate. IT, intrathecal injection.

Table 4 に、無作為割り付け対象例の試験群 (MTX1, MTX3) 間の化学療法コース後の毒性発症比率の比較を、国際臨床試験、国内登録例別に示す。国際臨床試験、国内登録例の両試験群それぞれ 1,025 コース、129 コースにおいて評価が行われた。国際臨床試験において、MTX1 群で毒性発症比率が統計学的に高値 ($P < .05$) と判定された、すべての grade のすべての毒性、重篤な毒性、grade 4 の血液毒性、すべての grade の感染症、grade 3~4 の口内炎は、国内登録例においても、MTX1 群で毒性発症比率が統計学的に高値と判定された。Grade 3~4 のその他の毒性の発症比率は、国際臨床試験において MTX1 群で統計学的に高値と判定されたが、国内登録例において有意差は認めなかった。Grade 3~4 の感染症、grade 3~4 の肝障害、grade 3~4 のその他のさまざまな毒性の発症比率は、国際臨床試験、国内登録例のいずれにおいても統計学的に差は認めなかった。

考 察

ALCL99-R1 は、これまでに報告された小児 ALCL を

対象とした最大規模の臨床試験であり、小児 ALCL に対する標準治療を提示する成果を示した。稀少な疾患である小児 ALCL に対する大規模臨床試験の成功には、EICNHL に参加する欧州各国、および日本による共同研究体制の構築と維持が寄与した。国内登録例の無作為割り付け率は 92% で、病理組織診断の国際レビューによる無作為割り付け後除外症例を生じなかった。国際臨床試験において、無作為割り付け例 375 例中、27 例にプロトコル中止、変更が報告されているが、このうち国内登録例は 3 例であり、2 例は治療毒性による治療変更であった。国際臨床試験に参加した国内登録例は、欧州各国からの登録例と同等に試験プロトコルの遵守を果たしていると考えられた。

筆者らは、ALCL99 開始以前の国内例の後方視的集計により、小児 ALCL 例の病理組織像、臨床的特徴、転帰は、海外の報告と同様の傾向であることを報告した⁹⁾。今回の ALCL99-R1 国内登録例の集計と国際臨床試験報告の比較により、国内小児 ALCL 例の性別、診断時年齢、治療開始前の病変、病期のみならず、同一の治療を

Table 4 Comparison of acute toxicity according to treatment arm with Japanese registration

Reported toxicity	International study ¹¹⁾			Japanese registration		
	MTX1 arm 1,025 courses	MTX3 arm 1,025 courses	P	MTX1 arm 129 courses	MTX3 arm 129 courses	P
	% of courses with toxicity	% of courses with toxicity		% of courses with toxicity	% of courses with toxicity	
All types, all grades	97	92	.002	100	95	.014
Severe toxicity	83	68	<.0001	96	78	<.0001
Hematologic toxicity, grade 3-4	79	64	<.0001	95	74	<.0001
Infection						
Infection, grade 3-4	6	5	.32	2	2	.645
Infection, all grade	50	32	<.0001	53	29	<.0001
Other toxicity, grade 3-4	32	16	<.0001	28	21	.181
Stomatitis, grade 3-4	21	6	<.0001	5	0	.007
Liver toxicity, grade 3-4	13	10	.06	21	17	.41
Miscellaneous, grade 3-4	7	5	.13	6	4	.39

選択した場合の転帰、治療毒性とも、国際臨床試験結果と同様の結果であることが示された。本集計の結果は、今後、小児 ALCL に対する新たな国際臨床試験を計画する上で、有用な情報と考えられる。

国内登録例の集計と国際臨床試験報告の比較において、試験治療の有効性と安全性が同様であった結果には、試験に使用された薬剤の効果・毒性に関する人種差のみならず、腫瘍細胞の生物学的特性の差、生活・医療環境の違いなど、さまざまな要素が反映されている可能性が推測される。治療開発に際し、薬剤の効果・毒性に関する人種差の影響の検証は課題のひとつであるが、今回の集計において、これらの要素の影響の検討が可能な情報収集には至らなかった。

小児 ALCL は約 30% に再発を生じる。ALCL99-R1 においても、無作為割り付け対象 352 例中、84 例に再発が報告された。再発 ALCL に対する治療は未整備であり、造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されている¹³⁻¹⁷⁾。共通のファーストライン治療が採用された国際臨床試験体制は、再発 ALCL に対する至適治療の整備にも貢献することが可能と考えられる。

ALCL99-R1 は小児 ALCL の約 70% に無イベント生存が期待される治療を示したものの、入院を要する 4~6 か月の治療期間、晩期合併症のリスクが懸念されるアルキル化剤、アントラサイクリン製剤の使用などの課題が残されている。ファーストライン治療のさらなる改善のためには、進行、再発に関連するリスク因子の検出、新

規薬剤の導入が期待される。ドイツ、イタリアのグループにより、ALCL の診断時の、定量 PCR 法により評価される骨髓、末梢血中の ALK コピー数^{18, 19)}、および血清抗 ALK 抗体価²⁰⁾が、進行、再発に関連することが報告されている。EICNHL、および JPLSG は、小児 ALCL に対する次期国際臨床試験の準備として、定量 PCR 法による骨髓、末梢血中の ALK コピー数、および血清抗 ALK 抗体価の測定の標準化の取り組みを続けている。

国際臨床試験は ALCL など頻度の低い小児リンパ腫に対する至適治療の整備に貢献する方法と考えられる。国際臨床試験において検証された事象について、少数の国内登録例において同様の傾向を確認することは、頻度の低い疾患に対する標準治療を提示する方法のひとつと考えられる。一方で、稀少な疾患を対象とした新規薬剤の導入に際しては、国際臨床試験参加各国における新規薬剤開発に関わる法律、指針、臨床研究支援体制、医療体制の違いなど、解決が求められる課題は少なくないと推測される。

謝 辞

ALCL99 研究に参加された患者様、およびそのご家族、試験治療を担当、および試験データを提示いただいた医療機関の皆様、および同研究に協力いただいたすべての関係者に深謝致します。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol*. 1997; **50**: 128-134.
- 2) Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol*. 2005; **131**: 39-49.
- 3) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Münster group studies. *J Clin Oncol*. 1994; **12**: 899-908.
- 4) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001; **97**: 3699-3706.
- 5) Brugières L, Deley MC, Pacquement H, et al. CD30⁺ anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood*. 1998; **92**: 3591-3598.
- 6) Williams DM, Hobson R, Imeson J, et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol*. 2002; **117**: 812-820.
- 7) Rosolen A, Pilon M, Garaventa A, et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer*. 2005; **104**: 2133-2140.
- 8) Laver JH, Kravetska JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 541-547.
- 9) Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, Miyauchi J, Fujimoto J. Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development. *Br J Haematol*. 2003; **121**: 94-96.
- 10) Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008; **111**: 1560-1566.
- 11) Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 897-903.
- 12) Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 3987-3993.
- 13) Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children—a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol*. 2000; **11**: 53-58.
- 14) Mori T, Takimoto T, Katano N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. 2006; **132**: 594-597.
- 15) Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents—a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol*. 2006; **133**: 176-182.
- 16) Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 5056-5061.
- 17) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) -type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol*. 2011; **29**: 3065-3071.
- 18) Mussolin L, Pilon M, d'Amore ES, et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 2005; **19**: 1643-1647.
- 19) Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric *NPM-ALK*-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2007; **110**: 670-677.
- 20) Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood*. 2010; **115**: 3314-3319.

Analysis of Japanese Registration from the Randomized International Trial for Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL99-R1)

Tetsuya MORI¹, Reiji FUKANO⁴, Akiko SAITO⁵, Tetsuya TAKIMOTO²,
Masahiro SEKIMIZU⁵, Atsuko NAKAZAWA³, Masahito TSURUSAWA⁶, Ryoji KOBAYASHI⁷,
Keizo HORIBE⁵; Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

¹ Division of Leukemia and Lymphoma, Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

² Clinical Research Center, National Center for Child Health and Development

³ Department of Pathology, National Center for Child Health and Development

⁴ Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

⁵ Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

⁶ Advanced Research Center, Aichi Medical University

⁷ Department of Pediatrics, Sapporo Hokuyu Hospital

Key words : ALCL, Childhood, International clinical trial, Collaboration

The randomized international trial for childhood anaplastic large cell lymphoma, (ALCL99-R1) involving European study groups and a Japanese group, compared six courses of methotrexate 1 g/m² over 24 hours with an intrathecal injection (IT) (MTX1 arm) with six courses of methotrexate 3 g/m² over 3 hours without IT (MTX3 arm). In this report, data from the Japanese portion of the trial are compared with the results of the international study. Overall, 352 patients were recruited for the international study, and 44 of these patients were from Japan. Median follow-up times were 3.8 and 3.5 years, respectively, in the international and Japanese studies. The two-year event-free and 2-year overall survival rates of the international study were 74% and 93%. The corresponding figures for those registered in Japan were 81% and 96%, respectively. Clinical characteristics and outcomes of patients were similar in the two groups. Incidences of grade 4 hematologic toxicity, infection, and grade 3 to 4 stomatitis, which were reported to be statistically significantly higher after the MTX1 arm in the international study, were also statistically significantly higher after the MTX1 arm for those registered in Japan. Results of ALCL99-R1 treatment in Japan were essentially the same as in the international study. The international study is anticipated to contribute to establishing an optimal treatment for ALCL, a rare childhood lymphoma.

特集（臨床試験データの電子化）

臨床研究中核病院における
臨床試験データの電子化への取り組み

Computerization of Clinical Trial Data Management
at the Clinical Research Core Hospital in Japan

齋藤 俊樹*, 齋藤 明子, 近藤 修平,
永井かおり, 西岡絵美子, 堀部 敬三

Toshiki I. SAITO, Akiko M. SAITO, Shuhei KONDO,
Kaori NAGAI, Emiko NISHIOKA and Keizo HORIBE

Abstract

The data center of Nagoya Medical Center has been supporting clinical trials of rare diseases. In the field of rare diseases, it was difficult to drum up funding because of the small market size. We have been promoting efficiency by computerization while ensuring the quality of data management. In particular, we streamline case reporting, query operations, duplicate registration correspondence, safety information management, collected data standardization, international collaborative trial management, and lab data input and monitoring. As a result of workflow specific computerization such as development of own electrical data capture system and safety information management system, CDISC standards implementation and concept presentation of data transfer from electric health record, we have obtained quality improvement and cost reduction of the data management.

抄 録

名古屋医療センターが主に支援してきた希少疾患領域の臨床試験は、市場が小さく臨床研究実施の資金供与を受けにくかった。電子化により品質を担保しつつ業務を効率化することを試みた。具体的にはコスト、即ち時間と資金がかかる症例報告書作成、問合せ業務、重複登録対応、安全性情報マネジメント、収集データの標準化、国際共同試験対応、検査値入力とモニタリングについて電子化を推進した。独自ウェブアプリケーション開発、安全性情報マネジメントシステム開発、CDISC 対応、電子カルテ連携コンセプト実装など、各業務の特性を考慮した電子化の導入によりデータマネジメント業務の品質向上とコスト低下が認められた。

Key words: electronic data capture (EDC), serious adverse event (SAE), clinical data interchange standards consortium (CDISC), electronic health record (EHR), information technology (IT)

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究
センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

* 連絡先著者

序 論

2003年、全国に存在する4つの小児白血病・リンパ腫を対象とした多施設共同臨床研究グループの共同研究組織として「日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG)」が設立された¹⁾ (図1)。その際に設置された JPLSG データセンター (data center, DC) が当院 DC の母体となっている。その後、データマネージャーの雇用条件を改善させるため設立された NPO 法人臨床研究支援機構 (Organization for Supporting Clinical Research, OSCR)²⁾ の DC として JPLSG で行われる臨床研究を支援するとともに、JPLSG 以外のあらゆる疾患領域における臨床研究支援も開始した。2013年に当院は厚生労働省の臨床研究中核病院整備事業の対象に選定され、DC を病院内組織に一部内在化させつつ、2014年12月現在までに合計70以上の臨床研究、疾患レジストリをサポートしている。

今では希少疾患領域である小児がん領域への公的予算も充実したが、JPLSG が設立した2003年頃は、市場が小さいため製薬メーカー等も協力し

にくく、公的予算も一般がん領域や糖尿病、循環器疾患などと比べると極めて限られていた。当初は、データマネージャー (data manager, DM) は2名しかおらず、参加医療機関側にも臨床研究コーディネーター (clinical research coordinator, CRC) が存在しない、あるいは存在しても治験以外の臨床試験支援は担当しない状況で、多忙な医師が診療の合間を縫って症例報告書にデータを記載し、DC に FAX 送信していた。DC 側もいわゆるデータマネジメント業務だけではなく、プロトコル作成支援、メディカルライティング、試験事務局業務、安全性管理、実地モニタリング支援、データマネジメント等々、臨床研究遂行に必要な複数の業務を支援していた。一方、DC への支援依頼増加はもとより、その要望の範囲は、臨床研究が盛んになる中で肥大化し、限られたマンパワーで運営するのが困難になった。

方 法

前述の問題解決の一つの手法として IT 化が考えられ、業務ごとの優先順位を定め、IT 化を推進した。

JPLSG 日本小児白血病リンパ腫研究グループ Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group グループ間共同研究組織 (2003年設立)

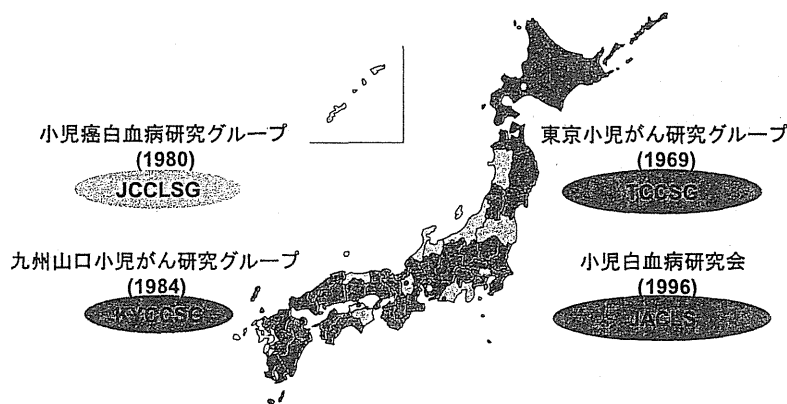


図1 日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の成り立ち
括弧内は各研究グループの設立年。

結 果

1. Web アプリケーション (EDC) について

従来、症例報告書 (Case Report Form, CRF) は紙ベースであり、FAX 受信した紙 CRF の記載内容を DM が目視チェックし、電話、FAX、メールなどを用いたクエリ発行にてデータクリーニングを行った後、臨床データマネジメントシステム (clinical data management system, CDMS) へ入力し、別の DM が入力内容についてダブルチェックを行うことで入力データの品質を担保し、ここから解析用データセットを作成する流れが一般的だった。当 DC ではエクセル、ファイルメーカー、アクセスなどの市販ソフトにて数試験を、CDMS として独自開発した K-sys にて14試験ほどをマネジメントした。

Web アプリケーションがソフトウェアとして台頭するに従い、CDMS の機能を併せ持つ EDC (Electronic Data Capture) システムの使用が普及してきた。一般的には病院から FAX 送付された CRF を DC にてデータベース (DB) へ入力するソフトを CDMS、Web ブラウザを使って CRF 内容を病院から DB に直接入力するソフトを EDC と呼んでいる。前者は紙 CRF が原本、後者は EDC 内の電子データが原本となるため、データマネジメントの形が異なる。

EDC 独自開発のきっかけは小児白血病で最も症例数の多い、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) の臨床研究支援であった。治療は複数の抗癌剤を組み合わせ2年間、その後数年間の観察期間が必要、と複雑かつ長期である。2002年～2008年に症例登録が行われた ALL 臨床研究の全 CRF は FAX で計約2万枚という数にのぼった。医師が手書き記載したデータは修正点も多く、わずか2名ほどの DM で一つ一つ施設に問合せ、CDMS に打込むというデータクリーニングには膨大な労力と時間がかかった。

EDC を使用すれば参加施設側で Web ブラウザを用いて直接入力するため、DM による転記ミス

等も存在せず、データの整合性も入力時に自動的にチェックできる。また問合せや督促などもシステム内に組み込み、合理化・自動化が可能である。ALL に対する次期研究は2012年にスタートが予定されており、当 DC でも EDC の導入が検討されたが、試験が複雑・長期であり、EDC の導入・維持コストは予算とくらべて著しく高く導入不可能であった。また規制要件が厳しくなる中、以前行った紙 CRF にてのデータマネジメントも非現実的であった。

一方 Web アプリケーション開発・運用のプラットフォームは整備されつつあり、開発手法としても長い期間で一気にソフトウェアの全体像を作りこむウォーターフォール型ではなくアジャイル開発という小さく動くプログラムを短いスパンで積み上げながら作成していく手法が確立されつつあった。そこで低予算で Web アプリケーションをアジャイル開発することを2011年春に決定した。

既存の EDC の模倣ではなく、ER/ES 指針など基本的な要件を抑えた上で、医師とデータマネジメント側からの要件を集約し、Web アプリケーションの開発をスタートさせた。そのため、一般的な EDC と言われるものと比較した際に、際立った特徴がある。EDC にはあまり見かけない機能やシステム構成として開発時に下記のような要件が盛り込まれた。

1. 希少疾患ゆえ疾患レジストリと臨床研究を連動させたい
2. eCRF 構築をシステムエンジニア (system engineer, SE) 抜きで DM のみで行いたい
3. 長期フォローアップに耐えられるように転院や担当医転勤に対応したい
4. 疾患レジストリで重複登録を未然に防ぎたい

要件1への対応が必要になった理由は、希少疾患において臨床試験への症例リクルートを最大化するためである。JPLSG で行われる臨床研究は2段階登録となっており、また学会の疾患レジスト

りと連動している。白血病・リンパ腫が疑われた症例は、まず臨床研究グループへ登録（JPLSG登録）され、この時付与された匿名化番号（JPLSG番号）を用いて担当医は中央診断を行う。確定診断が付いた後、該当する臨床研究へ登録されるが、その際には個人情報を含まない JPLSG 番号にて全てのデータ処理が可能となっている。一つの JPLSG 番号にて2つ以上の臨床研究に登録することも可能である（例：「白血病に対する治療研究」と「支持療法に関する治療研究」など）。これには、希少疾患分野ゆえの症例リクルートの効率化、入力者側が同じデータを二重に入力せずに済むこと、データマネジメント側もクリーニング業務が低減化されることなど、試験運用コストを軽減する意図が有る。

要件2への対応が必要になった理由は、既存の EDC を使った運用では臨床研究毎に DM による画面・ロジック設計など電子 CRF（electronic CRF, eCRF）設計と SE による DB 実装における DM, SE 間でのやりとりが極めて煩雑で大変であったためである。優秀な DM であればイメージできる eCRF 構造を、システムや DB を意識すること無く、構築できることにより SE が EDC 設定に不要となれば大きなコスト削減になる。


要件1, 2を既存のリレーショナルデータベースで実現するのは困難であるためスキーマレスデータベースという、全体のシステムを中断させずに複数の DB の構造を変化させながら運用可能なデータベースを採用した。具体的には MongoDB を使用して Web アプリケーション、Ptosh を実装した³⁾。

Ptosh の実装により要件1が満たされた⁴⁾。現在、小児白血病・リンパ腫のみならず、難治性てんかんの領域にて疾患レジストリと臨床研究の連動運用が Ptosh を使用して開始されている⁵⁾。要件2については、図2のように多くのステップを省略できるために DB セットアップまでの時間が大幅に短縮された。現在当 DC では EDC のセットアップには SE は関与せず DM のみで eCRF を

「データマネージャがプログラマーを介さずに簡単に eCRF を作成・変更でき、データベース(DB)を意識せずとも自動的にDBスキーマが作成変更されるWebアプリ」

【従来のCDMS/EDC】

【Ptosh】

- | | | |
|---|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 紙CRFの作成・変更 2. DBスキーマの作成・変更 3. スキーマのDB上への取り込み 4. 各項目の表示、配置設定 5. 紙CRFとeCRFの比較・検証 |  | <ol style="list-style-type: none"> 4. 各項目の表示、配置設定のみ |
|---|---|--|

従来eCRF作成・変更にはDB設計そのものを変更するステップが入るため、プログラマーがeCRF作成・変更には必須であった。JPLSGではPtoshを使い上記の1,3,4,5の業務を省略し、DMが4.のみの作業でeCRFを作成している。

図2 eCRF セットアップの効率化

作成・実装している。但し、紙 CRF と CDMS の運用に熟練し、最適化された CRF 構造がイメージできる DM が存在することが前提となる。

要件3への対応が必要になった理由は、小児がんは治癒した症例でも成長障害や二次がんなどの晩期合併症が問題となるため、長期追跡が必須になるためである。転院を考慮しないで作成されたシステムでは長期にわたる試験でのデータ構造、アクセス権も含め、転院は DB 上において極めて厄介な問題となる。システム上でのデータ入力督促なども担当医が転勤した際にはその度に督促先の変更が必要となり、取扱いが煩雑である。

要件4への対応が必要になった理由は、日本小児血液・がん学会の疾患登録にて複数の施設から同一の症例を登録してしまう、いわゆる重複登録が年間200-300ペアほどあり、重複登録が疑われる2つ以上の施設に電話やメールでの問合せを行い、DB上の重複登録の内容整理（名寄せを含む）に多くの時間を費やしていたためである。

要件3と4を満たすために、担当医の概念と患者同定システム（Patient Identification System, PIDS）を Ptosh は導入している。図3のように各症例ごとに担当医が一意に決まっており、所属する担当科、担当病院の情報は担当医を通じて定められる。これにより患者の転院・転科は、担当医との関連の変更のみという単純な変更により実現され、症例自体が病院情報などを持っていない

する医学用語集」である MedDRA というコードに変換されることが要求される⁸⁾。治験のみならず、MedDRA の導入により全ての臨床研究の安全性に関する統計処理コストが低くなる。MedDRA は有償である一方で、がん領域の有害事象として米国国立がんセンター（NCI）により整備・提供されているがCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）は無償で使用可能であり⁹⁾、ここで MedDRA へのマッピング情報を取得することが可能である。日本ではCTCAEの和訳をJCOGが行い、無償提供している¹⁰⁾。Ptosh ではこれをシステムに内在化することにより入力時にDB上でコード化を済ませており、また入力者がグレードを覚えていなくても良いように注釈とグレードの定義を選べるようになってい

る（図5）。次に重篤な有害事象（serious adverse event, SAE）が発生した際における諸々の手続きについて省力化を目的にPtoshにその機能を一部内蔵した。具体的にはSAEが発生した際に図6に示すような手順でPtosh内でSAEの検討委員による見解書の作成、参加施設へのSAE情報提供が可能にするものである。これによりPtosh上で常にアップデートされている参加施設情報を使い、JPLSGでは149もある試験参加施設に確実にSAE情報が届くようになっている¹¹⁾。

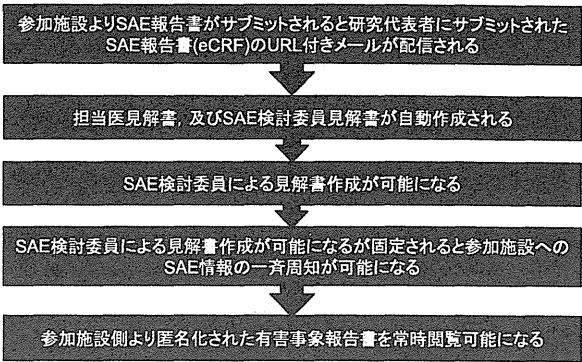


図6 Ptosh による重篤な安全性情報管理の流れ
参考文献7より改変

3. CDISC 標準対応について

SDTM（Study Data Tabulation Model）

米国アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）への医薬品承認申請時には再解析用にCRFにて取得したデータの提出義務がある。提出データはCDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）¹²⁾にて標準化されたSDTM形式での申請率が50%を超え、数年内にSDTM形式での申請が義務付けられる予定である¹³⁾。日本においてもPMDAが平成28年度を目処にのCDISC標準での電子的新薬申請データの受入れ体制を準備中である¹⁴⁾。

取得データの標準化は、治験以外の臨床試験実施上のコスト低減に大きく寄与すると考えられるため、国内の臨床試験でも積極的な利用が推奨される。まず各取得項目に対して試験毎に任意の変

発生した有害事象について、該当する有害事象名およびgradeを選択して下さい。

※カテゴリ→有害事象名→gradeの順に選択

有害事象名

◎ 選択方式
○ 検索方式

心臓障害

心筋梗塞

心筋の著しい壊死。灌流領域への血流の遮断による

※詳細（発症日時、経過内容）

※日時と状況をご入力下さい

※試験薬が因果関係疑いの場合

a. 発症時治療コース開始時

b. 有害事象発生日までの総投与量及び投与方法

Grade 0: なし

Grade 2: 症状がなく、心筋酵素のわずかな異常があるが、心電図上の虚血性変化はない

Grade 3: 高度の症状がある; 心筋酵素の異常がある; 循環動態は安定; 心電図変化は梗塞を示す

Grade 4: 生命を脅かす; 緊急処置を要する (例 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)

Grade 5: 死亡

図5 CTCAE による有害事象報告画面

数が与えられ、その変数を用いて解析作業を行っているのが現状だが、CDISCのSDTM¹⁵⁾では変数名が規定されているので解析プログラムの標準化・テンプレート化が促進される。複数試験のメタ解析も容易になる。また取得データについて、企業治験であればDB構造はメーカー間では異なるが、単一メーカー内での試験では統一がある程度図られている。一方医師主導臨床試験においては全く制限が無いので、取得データのDB構造も試験毎に全てバラバラのため、ノウハウの蓄積が全くなされない。SDTMを念頭にeCRF設計をすることは、ノウハウの蓄積が可能でデータマネジメントのコスト自体が全体的に下がると予想される。

そこで収集データのCDISC SDTM形式データセットへのマッピングの効率化を目的としてeCRFを作成する段階でSDTMへのMappingを予め確定するEDCの機能実装を試みた¹⁶⁾。予めドメインと変数のメタデータをもたせた形で、フォームを作成し、自動的にSDTM形式でのデータ出力を可能とした。現在模擬試験を経て、実際の臨床試験にて運用すべくeCRFを構築中である。

ODM (Operational Data Model)

JPLSGではいくつかの国際共同試験に参加している(図7)。この際、EDCの選定と教育が必ず問題になる。米國小児がん研究グループ(COG)

ALL	乳児ALL		JPLSG
	Ph+ ALL		JPLSG
	T-ALL		JPLSG+JALSG
	BCP-ALL		JPLSG
	再発ALL	ICH-GCP準拠国際共同試験 施行中, 1試験予定	JPLSG+欧州
AML	Down-AML		JPLSG
	APL		JPLSG
	AML		JPLSG
リンパ腫	B-NHL	海外研究とのメタ解析予定	JPLSG (欧州+米国)
	LB-NHL		JPLSG
	ALCL	国際共同実施済	JPLSG+欧州
MDS/MPD CML	JMML		JPLSG
	TAM		JPLSG
組織球症	HLH	国際共同実施済	JPLSG+欧州+米国
	LCH		JPLSG

図7 JPLSGにて施行されている小児血液腫瘍領域臨床試験一覧

やJPLSGでは独自のEDCがグループとして導入・運用されており、前述の疾患登録との連携などの必要性から他のEDCによる試験を行うには二重入力を始め、多くのコストが掛かってしまう。

欧州と米国との共同試験では、複数のEDCを1試験にて使用する試みがすでになされており¹⁷⁾、それを参考に欧州ではMarvin、日本ではPtoshという2つのEDCにて国際共同試験を施行中である¹⁸⁾。この際、取得項目等eCRFの内容を完全に一致させる必要がある。MarvinはCDISCに準拠したEDCであり、eCRFのメタデータ(DB構造)をODMというCDISCの規格で出力することができる。PtoshにおいてはこのODMを取り込む機能を実装し、MarvinのeCRFのDB構造を直接取り込むことを行っている。

4. 電子カルテ、EDC連携について

臨床試験、治験にて取得される症例データは大きく分けて解析用のデータ(主に有効性・安全性)とモニタリング用のデータに分けられる。例えば各ビジットで取得されることの多い臨床検査値は直接主要評価項目・副次評価項目になることは少なく、安全性データである有害事象報告が十分適切になされているかチェックするためのモニタリング用データとして取得されていることが多い。企業治験では特定の検査会社に検体が送付され、中央検査が行われ、データはローディングという方法で一括してEDCに取り込まれることが一般的である。データの品質は検査会社によって保証されるため、検査値自体のモニタリングは不要である。

一方医師主導治験や臨床研究ではデータローディングに仕組みが存在しないことが多く、医師またはCRCが逐一検査データを電子カルテ等からEDCに転記・入力し、さらにモニターが実施施設まで赴き、電子カルテなど原資料の内容と一つ一つ照合している。CTCAEでは790項目中、検査値の項目は1割にも満たないが、取得・照合・グラフ化が容易であることから、CRF上データ