

with efficacy in two phase II studies of trastuzumab-DM1 (T-DM1) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) who had progressed on prior HER2-directed therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(suppl; abstr 1016).

4. Miller K, Gianni L, Andre F, Dieras V, Mahtani R. L, Harbeck N, Huang J. E, Shih T, Choi Y, Burris III H. A. A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 (T-DM1) with pertuzumab (P) for women with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer (BC) who were previously treated with trastuzumab (T). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(suppl; abstr 1012).

5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1783-91.

6. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(7):689-99.

7. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Patients With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) 2010. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120184>.

8. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2698-704.

9. Mao Y, Sarhan D, Steven A, Seliger B, Kiessling R, Lundqvist A. Inhibition of tumor-derived prostaglandin-e2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(15):4096-106.

10. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P, Beury DW, Clements VK. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells (MDSC), macrophages, and dendritic cells enhances tumor-induced immune suppression. *Seminars in cancer biology*. 2012;22(4):275-81.

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告書

ハイリスク患者（Frailtyを有する高齢者・肝機能腎機能低下）に対する低用量エルロチニブ Phase II 試験

久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門  
講師 山田一彦

研究要旨： 標準的な化学療法による毒性増強が懸念される frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対して、低用量（50mg）エルロチニブの治療が毒性の軽減と QOL 向上に寄与するか検討し、付随研究として PK/PD 試験を行い、本対象における至適投与量の確立を目指す。

担当者（研究協力者）

日本赤十字社医療センター 化学療法科  
宮本信吾

A. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対するエルロチニブの有用性は既に証明されているが、多くは PS 良好な非高齢者、さらにはハイリスクな合併症を除いた例に対する試験結果に基づくものであり、標準的な抗がん剤の適応とならない予後不良群に対する有用性は未だ不明である。そこで、標準的な化学療法による毒性増強が懸念される frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者 70 例に対して、低用量（50mg）エルロチニブの治療が毒性の軽減と QOL 向上に寄与するか検討し、付随研究として PK/PD 試験を行い、本対象における至適投与量の確立を目指す。

B. 研究方法

適格患者に対して、低用量（50mg）エルロチニブの投与を行い、定常状態および増量した患者に対しては増量後の定常状態での薬物血中濃度測定を行う。同時に、エルロチニブ排泄輸送蛋白の遺伝子多型を調べる。

<倫理面への配慮>

本研究は、ヒト試料を対象にした研究であるため、当該倫理審査委員会への申請を行い、既に承認されている。

C. 結果

現在、試験進行中であり、これまで4例が登録されている。

D. 考察

来年度は、引き続き症例登録を行う。予定登録数の集積が完了次第、PK/PD 解析を行う予定。

E. 結論

本試験は、現在アンメットメディカルニーズ

とされる患者に対する最適化医療の確立に極めて重要な試験である。

学会発表等  
該当なし

F. 健康危機情報  
該当なし

報道発表等  
該当なし

G. 研究発表等  
論文発表等

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## Frailtyを有するEGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌に対する低用量erlotinibの第II相試験(TORG1425)

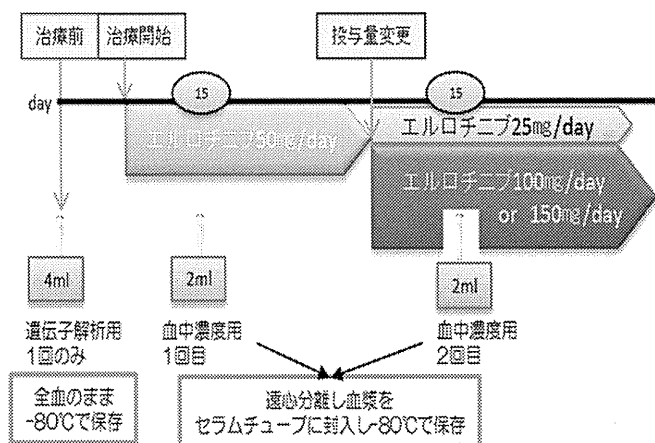
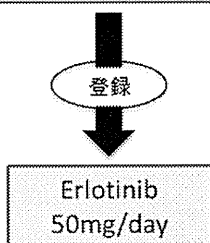
### ・ 目的

標準的な化学療法による毒性増強が懸念されるfrailtyを有するEGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対して、低用量のエルロチニブ治療は、十分な有効性を示し、かつ毒性の軽減に寄与するかどうかを検討すること。

### ・ 付随研究(濱田班にて研究支援)

Erlotinibの血中濃度測定とABCB1遺伝子解析を行い、本対象に対する有効性、安全性を担保した至適投与量の目安を確立することを目指す。

EGFR遺伝子変異陽性の未治療進行・再発非小細胞肺癌で、以下の①～③のうち、いずれかを満たす患者。  
 ① 81歳以上  
 ② 75-80歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-1以上  
 ③ 74歳以下で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-2以上  
 \* チャールソン併存疾患指数では、固形がんの項目を除く



Frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌に対する  
低用量 erlotinib の第 II 相試験  
(TORG1425)

A Prospective, Multi-center Phase II Trial on the Efficacy and Safety of Low-dose Erlotinib Monotherapy for Frail Patients with EGFR Mutation-positive, Non-small Cell Lung Cancer

**実施計画書**

グループ代表者：渡邊 古志郎 (NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構)

研究責任者：山田一彦 (久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部)

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地

TEL:0942-31-7560

FAX:0942-31-7703

E-Mail : kayamada@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局：宮本信吾 (日本赤十字社医療センター 化学療法科)

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

TEL:03-3400-1311

FAX:03-3409-1604

E-mail: aaa17580@pop06.odn.ne.jp

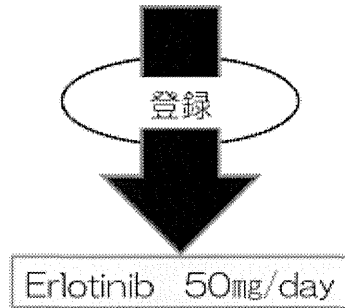
作成：2014 年 5 月 28 日 Version 0.1

改訂：2014 年 10 月 20 日 Version 1.0

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ

EGFR遺伝子変異陽性の未治療進行・再発非小細胞肺癌で、以下の①～③のうち、いずれかを満たす患者  
①81歳以上  
②75-80歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-1以上  
③20-74歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-2以上  
\*チャールソン併存疾患指数は一部改変あり



### 0.2. 目的

標準的な化学療法による毒性増強が懸念される frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対して、低用量のエルロチニブ治療は、十分な有効性を示し、かつ毒性の軽減に寄与するかどうかを検討すること。

Primary endpoint : 奏効割合 (RR)  
Secondary endpoints: : 病勢コントロール割合 (DCR)  
: SD 例の増量後を含めた奏効割合  
: 安全性  
: 無増悪生存期間 (PFS)  
: 全生存期間 (OS)

#### 【附随研究】

探索的評価項目 : エルロチニブの有効血中濃度の推定  
: ABCB1 遺伝子多型の影響の評価

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 適格規準

以下の全ての項目を満たすものとする。

- 1) 組織診または細胞診で、非小細胞肺癌の確定診断が得られている。
- 2) EGFR 遺伝子変異陽性 (exon19、exon21) である。
- 3) 根治照射/手術の対象外となるⅢ期、Ⅳ期、または術後再発例。

- 4) 肺がんに対する化学療法歴がない例（手術療法、放射線療法歴の有無は問わない。プラチナ製剤を用いた術前術後補助化学療法は、本試験登録の1年以上前に終了していれば可。また、術後補助化学療法としてのUFT、抗がん剤を用いた胸腔内投与は、1レジメンとはみなさない）で、以下の規準のいずれかを満たす患者。
- ① 81歳以上
  - ② 75-80歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-1以上
  - ③ 20-74歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-2以上
- \* チャールソン併存疾患指数（P5参照）は一部改変あり
- 5) Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST) v. 1.1に基づく測定可能病変を有する。（ただし、放射線照射後の症例では放射線照射内の病変は測定可能病変とはしない）
- 6) 臨床検査値が以下の規準を満たしている（登録日前2週間以内の検査結果にて確認。登録日と同一曜日の2週間前は含まない）。
- 好中球数  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ヘモグロビン  $\geq 8.0\text{g/dl}$
  - 血小板  $\geq 7.5 \text{万}/\text{mm}^3$
  - 総ビリルビン 施設正常値上限値の3倍未満
  - AST、ALT 施設正常値上限値の5倍未満
  - SpO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$  (酸素投与の有無を問わない)
- 7) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人からの文書による同意が得られている。
- 8) 登録時から4週間以上の生存が期待できる症例。
- \*注：登録症例の選択にあたっては2名以上の医師で判断する事

### 0.3.2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) EGFR-TKIの治療歴がある。
- 2) 活動性の重複がんを有する（現在治療が行われていない重複がんで、肺がんが予後を規定すると判断した場合は登録可能とする）。
- 3) 放射線治療を要する脳転移がある。
- 4) CTにより明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する（胸膜直下のみの軽症例は登録可）。
- 5) 臨床的に問題となる眼科疾患を有する。[例：重度の眼乾燥症候群（シェーグレン症候群を含む）、乾性角結膜炎、角膜炎などの合併]
- 6) 以下の合併症、既往を有する。
  - a) 登録時点で、臨床上問題となる重篤な心疾患を有する。
  - b) 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併及び登録前1年以内に既往がある。
  - c) 登録時点で、下痢、腸管麻痺、腸閉塞を有する。

- d) 治療に支障を来すような、感染症(抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス剤の投与を要する活動性の重篤な感染症を合併している)がある。
  - e) 重篤な薬物アレルギーを有する。
  - 7) 臨床上問題となる精神神経疾患を有する。
  - 8) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性、または避妊する意志がない女性。
  - 9) その他、担当医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。
- なお、登録時に以下の治療、処置からの期間が経過していれば登録可能とする。
- a) 手術(試験開胸・審査開胸を含む) 4週間
  - b) 姑息的放射線照射 2週間
  - c) 胸腔ドレナージ、胸膜癒着術 2週間
  - d) 切開(生検及び処置)、外傷に伴う処置 2週間

#### 0.4. 治療

エルロチニブ 50mg/day

腫瘍縮小効果により、投与量を増量する。

- ・ 治療開始 4 週後の評価で SD の場合→100mg/day または 150mg/day に増量し継続
- ・ PD の場合→原則治療中止。

#### 0.5. エルロチニブの血中濃度測定および ABCB1 遺伝子解析(附随研究)

可能な限り患者の同意を得て、血中濃度測定を行い、治療効果との関連を検討する。ただし、HIV 抗体、HCV 抗体または HBs 抗原が陽性(既知)の患者は、本附随研究の対象外とする。血中濃度測定は、定常状態のトラフ値(服薬直前血中濃度)により行う。増量した場合には、増量後の定常状態のトラフ値も測定する。また、エルロチニブの排出のトランスポーターである ABCB1 の遺伝子多型とエルロチニブ定常状態血漿中濃度との相関を解析する。[詳細は P 25 参照]

【血中濃度および遺伝子解析測定機関(共同研究機関)】

独立行政法人 国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター 臨床薬理部門  
担当：濱田哲暢

#### 0.6. 予定登録数と予定登録期間

登録予定症例数:80 例

試験期間: 2014 年 11 月より 2018 年 4 月

登録期間(2年) : 2014 年 11 月より 2016 年 10 月

追跡期間(1.5年): 2016 年 11 月より 2018 年 4 月

## チャールソン併存疾患指数 (Charlson Comorbidity Index : CCI)

高齢者のがんを考える会(JOGO)編 (一部改変あり)

1. 心筋梗塞	0	1
2. うっ血性心不全 (労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)	0	1
3. 末梢血管疾患 (間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤(6cm以上)を含む)	0	1
4. 脳血管障害 (後遺症のほぼない脳血管障害既往、TIA)	0	1
5. 認知症	0	1
6. 慢性肺疾患 (軽労作で呼吸困難を生じるもの)	0	1
7. 膠原病 (SLE、多発筋炎、MCTD、PMR、中等度以上のRA)	0	1
8. 消化性潰瘍	0	1
9. 軽度肝疾患 (門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)	0	1
10. 糖尿病 (三大合併症なし、食事療法のみは除く)	0	1
計		

11. 片麻痺 (対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)	0	2
12. 中等度一高度腎機能障害 (透析中、腎移植後、尿毒症)	0	2
13. 糖尿病 (3 大合併症のいずれかあり、DKA や糖尿病性昏睡での入院歴)	0	2
14. 肺がん以外の固形がん (登録時点で治療を要さない又は、肺がんの方が予後を規定すると判断されるもの)	0	2
15. 白血病 (急性、慢性、真性赤血球増加症)	0	2
16. リンパ腫 (リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)	0	2
計		

17. 中等度一高度肝機能障害 (門脈圧亢進を伴う肝硬変)	0	3
計		

18. AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)	0	6
計		

年齢

≤40 歳： 0 点

41-50 歳： 1 点

51-60 歳： 2 点

61-70 歳： 3 点

71-80 歳： 4 点

年齢 点 + 合併症 点 = 点



0. 概要	2
1. 目的	8
2. 背景と試験計画の根拠	8
3.スタディータイプ	12
4.本試験で用いる規準・定義 ※（別紙-資料 1 を参照の事）	12
5.患者選択規準	12
6.症例の登録	14
7.プロトコル治療	16
8.予想される有害事象	20
9.評価項目とスケジュール	21
10.エルロチニブの薬物血中濃度・ABCB1 遺伝子解析の測定（附随研究）	24
11.データ収集	26
12.有害事象の評価・報告	27
13.試験デザイン・エンドポイント設定の根拠	30
14.評価方法およびその規準	32
15.倫理的事項	34
16.モニタリングと報告方法	36
17.試験の費用負担	37
18.利益相反	37
19.試験計画の事前登録	38
20.研究資金	38
21.研究結果の発表	38
22.研究組織	38
22.参考文献	39

## 添付資料

### 症例登録

- (様式 1-1) 登録適格性確認書・チャールソン併存疾患指数
- (様式 1-2) 症例登録確認通知書

### 有害事象

- (様式 2-1) 有害事象急送一次報告書
- (様式 2-2) 有害事象急送二次・三次報告書
- (様式 2-3) 有害事象通常報告書

### 治療記録

- (様式 3-1) 治療前記録用紙
- (様式 3-2) 治療記録用紙 (1~4 週目)
- (様式 3-3) 治療記録用紙 (5 週目以降)
- (様式 3-4) 腫瘍縮小効果報告用紙
- (様式 3-5) 治療終了報告用紙

### 追跡調査記録

- (様式 4-1) 追跡調査用紙

### 同意説明文書 (同意書)

### 資料 1.本試験で用いる規準、定義

### その他

- 様式 I : 施設登録票
- 様式 II : 試験参加連絡票
- 様式 III : エルロチニブ薬物動態・遺伝子解析検討用採血票
- 様式 IV : 付随研究手順書
- 様式 V : 試験の流れ

## 1. 目的

標準的な化学療法による毒性増強が懸念される frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対して、低用量のエルロチニブ治療は、十分な有効性を示し、かつ毒性の軽減に寄与するかどうかを検討すること。

- Primary endpoint : 奏効割合 (RR)
- Secondary endpoints : 病勢コントロール割合 (DCR)
  - : SD 例の増量後を含めた奏効割合
  - : 安全性
  - : 無増悪生存期間 (PFS)
  - : 全生存期間 (OS)

### 【附随研究】

- 探索的評価項目 : エルロチニブの有効血中濃度の推定
- : ABCB1 遺伝子多型の影響の評価

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

EGFR 遺伝子変異陽性の再発・進行非小細胞肺癌

わが国のがん死亡者数は、年間 36 万人を突破し、現在も増加し続けている。そのうち肺癌による死亡数は、年間 7 万人を超えており、部位別がん死亡数は、男性では第 1 位、女性では第 2 位で、がん死亡全体に占める割合は、それぞれ 24%、14%である<sup>(1)</sup>。肺癌は、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞肺癌 (NSCLC) に大別され、後者が全肺癌の約 80-85% を占めている。NSCLC のなかで、本研究の対象となる EGFR (epidermal growth factor receptor; 上皮成長因子受容体) 遺伝子変異陽性例は日本人肺腺がん例の約 40% に認めている。NSCLC の約 2/3~3/4 の症例は、発見時すでに切除不能の進行がんで、その治療成績は今なお不良である。再発・進行 NSCLC がんに対する治療は、化学療法が主体であるため、その成績を上げることが、再発・進行 NSCLC の予後延長に不可欠であるが、同時に生活の質 (QOL) の維持や向上を目指すことも極めて重要である。

#### 2.1.2. 対象集団の設定根拠

Frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性の再発・進行非小細胞肺癌

1990 年代以降、再発・進行 NSCLC に対する初回治療は、プラチナ製剤 (CDDP、CBDCA) と第 3 世代抗がん剤 (CPT-11、GEM、VNR、DTX、PTX) の併用療法が標準治療として推奨さ

れ、日常診療で広く実施されてきた<sup>(2-4)</sup>。

しかし、近年、がん細胞の分子レベルでの理解が深まり、腫瘍の増殖、浸潤、転移に重要な役割を果たす遺伝子や蛋白が次々と同定されてきたことにより、従来の抗悪性腫瘍薬と全く違ったメカニズムを有する分子標的治療薬の研究が積極的に進められてきた。肺がん領域においても、NSCLCの増殖に上皮増殖因子受容体（EGFR）を介したシグナル伝達が強く関連していることが報告され<sup>(5,6)</sup>、2000年初頭から、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）に高い注目が集まった。日本では、2002年に、2つの第Ⅱ相試験<sup>(7,8)</sup>の結果をもって、世界に先駆けて gefitinib が臨床導入され、NSCLC に対して広く使用されるようになった。そのような中、2004年に、Lynch TJ, Paez JG の研究報告<sup>(9,10)</sup>より、EGFR 遺伝子の変異が EGFR-TKI の効果予測因子であることが示された。時期を同じくして、日本を含むアジア地域において、腺がん、非喫煙者の進行非小細胞肺癌に対する初回治療での gefitinib と CBDCA + PTX 療法を比較する第Ⅲ相試験（IPASS）が実施されていた。IPASS 試験では、primary endpoint である無増悪生存期間（PFS）について、gefitinib の非劣性は証明された [gefitinib 5.7 ヶ月 vs CBDCA + PTX 5.8 ヶ月 HR 0.741 (P<0.0001)] のであるが、EGFR 遺伝子変異の有無によるサブグループ解析において、PFS は、EGFR 遺伝子変異陽性例が gefitinib 群 9.5 ヶ月、CBDCA + PTX 群 6.3 ヶ月 (HR 0.48, P<0.0001)、陰性例が gefitinib 群 1.5 ヶ月、CBDCA + PTX 群 6.6 ヶ月 (HR 2.85, P<0.0001) で、さらに、奏効割合（ORR）は EGFR 遺伝子変異陽性例が gefitinib 71.2%、CBDCA + PTX 47.3% (P<0.0001)、陰性例が gefitinib 群 1.1%、CBDCA + PTX 群 23.5% (P<0.0013) と報告され、この試験は、EGFR 遺伝子変異が EGFR-TKI の効果予測因子であることを裏付けるものとなった<sup>(11)</sup>。その報告を受け、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌初回化学療法例に対して、EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib) の有用性を検討する第Ⅲ相試験 (NEJ002, WJTOG3405, OPTIMAL, EURTAC) が実施され、その結果、従来の標準化学療法と比べて、EGFR-TKI によって、ORR、PFS が有意に改善されることが確認された<sup>(12-15)</sup>。

Table 1

EGFR 遺伝子変異陽性例に対する EGFR-TKI とプラチナ併用療法の比較試験

Study	Endpoint	Arm	N	ORR	DCR	PFS	OS
OPTIMAL <sup>12)</sup> (China)	PFS	Erlotinib	82	83%	96%	13.7m	22.7m
		CBDCA+GEM	78	36%	82%	4.6m	28.9m
		p-value				<0.0001	0.6915
EURTAC <sup>13)</sup> (Europe)	PFS	Erlotinib	86	58%	90%	9.7m	19.3m
		Platinum-d	88	15%	84%	5.2m	19.5m
		p-value				<0.0001	0.8702
NEJ002 <sup>14)</sup> (JAPAN)	PFS	Gefitinib	114	73.3%	89.5%	10.8m	27.7m
		CBDCA+PTX	114	30.7%	79.8%	5.4	26.6m
		p-value		<0.001		<0.001	0.483
WJTOG3405 <sup>15)</sup> (JAPAN)	PFS	Gefitinib	86	62.1%	-	9.2m	35.6m
		CDDP+DTX	86	32.2%	-	6.3m	38.8m
		p-value				<0.0001	-

日本では2007年に承認されたerlotinibについては、国内での第Ⅲ相試験は実施されていないが、EGFR遺伝子変異陽性のNSCLC初回治療例(n=102)を対象とした第Ⅱ相試験(JO22903)が行われ、ORR 78%、PFS 11.8ヶ月(95%CI: 9.7-15.3ヶ月)と極めて良好な結果が報告され<sup>(16)</sup>、2013年6月、承認条件の改訂により、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌に対してerlotinibも使用可能となった。1次治療におけるEGFR-TKIとプラチナ併用療法の比較において、全生存期間(OS)の優越性は示されていないため、EGFR-TKIの最適な投与時期についての結論は出ていないが、上記第Ⅲ相試験の結果から、現時点で、EGFR-TKIはプラチナ併用療法と並び、EGFR遺伝子変異陽性例に対する初回標準治療の1つとなっている。

しかし、上記の試験結果は、そのほとんどがPS良好な非高齢者、さらには、ハイリスクな合併症を除いた例に対するものである。わが国に行われた、NEJ002試験では、対象は75歳以下であり、PSが2の例は、gefitinib群で114例中、わずか1例(0.9%)、WJTOG3405試験では、同じく対象は75歳以下で、PSは0または1の例のみである。Erlotinibを用いたEURTAC試験、OPTIMA試験では、年齢の上限は規定されていないものの、PSが2の例は、それぞれ、86例中12例(14%)、82例中7例(9%)と少数である。高齢者やPS2以上のEGFR遺伝子変異陽性例を対象とした試験としては、gefitinibを用いたNEJ001試験とNEJ003試験がある。NEJ001試験は、PSが3または4が大多数で、標準的な化学療法の適応とならない予後不良例を対象としているが、80%近くの例でPSが改善し、ORR 66%、PFS 6.5ヶ月、OS 17.8ヶ月と極めて良好な治療効果が得られている<sup>(17)</sup>。NEJ003試験は、75歳以上のEGFR遺伝子変異陽性例を対象とした第Ⅱ相試験(PS2は31例中2例のみ)であるが、ORR 74%、PFS 12.3ヶ月と、非高齢者と同等の有効性と安全性が示されている<sup>(18)</sup>。一方、erlotinibに関しては、EURTAC試験、OPTIMA試験で、PS2の例は、PS0または1の例と同等の有効性を示すとされているが、少数例の結果であり、さらにPS3以上の例や高齢者に対する有効性、安全性に関する検討は不明である。

このように、PSや年齢によって対象の選択を行っている報告は多少あるものの、これまでの試験結果から、全てのEGFR遺伝子変異陽性例に対してEGFR-TKIが、安全性も含めて有用であることを示せているとはいえないと考えられる。その理由としては、治療の適応や治療成績を左右する重要な因子として、いわゆるfrailtyが挙げられるが、このfrailtyを推測する要因は、がんそのものが体調に及ぼす影響だけとは限らず、年齢や合併症といった要素が複雑に絡み合っているからである。近年、試験のグローバル化が進むに従い、年齢制限を設けている試験は少なくなっているが、特に合併症の取り扱いに関しては、ほぼ全ての試験で、その厳密な除外規準が設けてある。そのため、実臨床では、高齢化社会になるにつれて、がん患者も高齢化が進んできていることで、多くの患者が何らかの合併症を抱えているケースがほとんどであるが、がんに伴う症状としての体調に特に問題がない場合でも、有する合併症のために試験の対象からは除外され、逆に、体調の低下があるが、それが明らかに合併症に伴うものと考えられる場合であっても、やはり、試験の対象からは除外されることになる。従って、これまでの試験から得られた結果を、そのまま日常診療でし

ばしば遭遇する、合併症による身体状況も加味した frailty を有する患者に当てはめることには議論があり、包括的な評価によって frailty を有すると判断された集団に対して、EGFR-TKI が有用であるかどうかを検討することは、十分に価値があると考ええる。

## 2.2. 対象に対する標準治療

75 歳以上の高齢者の場合、PS 1 以下に対しては、VNR、DTX、PEM などの第 3 世代抗がん剤単剤が推奨されるが、gefitinib 単剤も考慮してよいとされている。PS 2 に対しては、EGFR-TKI もしくは第 3 世代抗がん剤単剤が推奨される。また、PS 3-4 に対しては、gefitinib 単剤を考慮してよいとされている。しかし、本試験の対象となる、標準的な殺細胞性抗がん剤による毒性が懸念される frailty を有する EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC に対しては、gefitinib 単剤を考慮してもよいとされているが、標準治療として確立されたものはない。

## 2.3 試験治療

### 2.3.1. 治療レジメン

エルロチニブ 50mg/day, daily

### 2.3.2. 治療レジメンの設定根拠

EGFR-TKI である gefitinib と erlotinib の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する有用性は既に証明されているが、最大耐量(MTD)の 1/3 の用量である 250mg/day が推奨用量(RD)となっている gefitinib に対して、erlotinib の RD は MTD である海外承認用量と同じ 150mg/day である<sup>(19, 20)</sup>。

両薬剤の AUC について、gefitinib の MTD である 700mg/day では 2,146ng/mL で<sup>(19)</sup>、erlotinib の MTD である 150mg/day の 2,120ng/mL と同等であり<sup>(20)</sup>、gefitinib の承認用量の 250mg/day は事実上低い状況にある。このことから、臨床において gefitinib が有効性を示す population において、erlotinib は承認用量より低い用量での治療が可能と考えられる。

### Erlotinib、Gefitinib の投与量別薬物体内動態の推移

	Erlotinib (150mg/day)	Gefitinib (225mg/day)	Gefitinib (525mg/day)	Gefitinib (700mg/day)
Cmax (ng/mL)	2,120	307	903	2,146
AUC <sub>0-24</sub> (ng・hour/mL)	38,420	5,041	14,727	36,077

また、erlotinib は、基礎的に EGFR 遺伝子変異の有無に関係なく IC<sub>50</sub> 以上の濃度を満たしており<sup>(21)</sup>、特に感受性の高い EGFR 遺伝子変異陽性に対しては、低用量でも十分な腫瘍増殖抑制が可能であり、臨床において投与量を減量しても十分な効果が期待できることが示唆される。一方、有害事象の点から、erlotinib の皮膚障害、下痢等は dose depending なものであることから、投与量を減量することにより有害事象の軽減が期待される。

実際に我々のグループでは、既治療の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対して、本治療レジメン (erlotinib 50mg/day) での有効性と安全性を検討する第Ⅱ相試験を行い、RR 54.5%、病勢制御割合 (DCR) 84.8%、PFS 9.5 ヶ月と、ほぼ同じ対象に、full dose の erlotinib (150mg/day) を用いて行われた第Ⅱ相試験と比べて (RR 58.3%、DCR 80.8%、PFS 9.3 ヶ月) 同等の有効性を示し、しかも明らかに毒性が低下することを報告した<sup>(22, 23)</sup>。

さらに、薬剤費について、承認用量の erlotinib 150mg/day、gefitinib 250mg/day では、erlotinib が gefitinib より高額となるが、erlotinib 50mg/day では、gefitinib 250mg/day の約 2/3 であり、費用の負担を軽減することも可能である。

### 3.スタディータイプ

本試験は NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) で行う多施設共同第Ⅱ相試験である。

## 4.本試験で用いる規準・定義 ※ (別紙-資料 1 を参照の事)

### 4.1.病期分類規準

UICC 国際対癌連合 TNM 悪性腫瘍の肺の分類(2009 年、第 7 版)に基づき肺癌を分類し、病期分類 (staging) には、肺癌取扱い規約【改訂第 7 版】抜粋 (別冊) (2010 年 3 月 日本肺癌学会) を用いる。

### 4.2.有害事象の判定規準

有害事象/有害反応については「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 有害事象共通用語規準 V4.0 日本語訳 JCOG 版」に従い評価する。<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> 参照。英語のオリジナルは [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40) を参照。Grade はコース(4 週間)内で認められた最も高い Grade を記載する。登録前より Grade 1 以上の症状を認める場合は、より高い Grade に悪化した場合のみその相当する Grade を記載する。

### 4.3.腫瘍縮小効果の判定規準

腫瘍縮小効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 を用いる。

## 5.患者選択規準

### 5.1.適格規準

1) 組織診または細胞診で、非小細胞肺がんの確定診断が得られている。

- 2) EGFR 遺伝子変異陽性 (exon19、exon21) である。
- 3) 根治照射/手術の対象外となるⅢ期、Ⅳ期、または術後再発例。
- 4) 肺がんに対する化学療法歴がない例 (手術療法、放射線療法歴の有無は問わない。プラチナ製剤を用いた術前術後補助化学療法は、本試験登録の1年以上前に終了していれば可。また、術後補助化学療法としてのUFT、抗がん剤を用いた胸腔内投与は、1レジメンとはみなさない) で、以下の規準のいずれかを満たす患者。
  - ① 81 歳以上
  - ② 75-80 歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-1 以上
  - ③ 20-74 歳で、チャールソン併存疾患指数が6ポイント以上またはPS-2 以上

\* チャールソン併存疾患指数 (P5 参照) は一部改変あり。
- 5) Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST) v. 1.1 に基づく測定可能病変を有する。(ただし、放射線照射後の症例では放射線照射内の病変は測定可能病変とはしない)
- 6) 臨床検査値が以下の規準を満たしている (登録日前2週間以内の検査結果にて確認。登録日と同一曜日の2週間前は含まない)。
  - ・好中球数  $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ・ヘモグロビン  $\geq 8.0\text{g/dl}$
  - ・血小板  $\geq 7.5 \text{万}/\text{mm}^3$
  - ・総ビリルビン 施設正常値上限値の3倍未満
  - ・AST、ALT 施設正常値上限値の5倍未満
  - ・SpO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$  (酸素投与の有無を問わない)
- 7) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人からの文書による同意が得られている。
- 8) 登録時から4週間以上の生存が期待できる症例。

\*注：登録症例の選択にあたっては2名以上の医師で判断する事

## 5.2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) EGFR-TKI の治療歴がある。
- 2) 活動性の重複がんを有する (現在治療が行われていない重複がんで、肺がんが予後を規定すると判断した場合は登録可能とする)。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内がん (Carcinoma in situ) または粘膜内がん に相当する病変は重複癌に含めない。
- 3) 放射線治療を要する脳転移がある。
- 4) CT により明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する (胸膜直下のみ軽症例は登録可)。
- 5) 臨床的に問題となる眼科疾患を有する。[例：重度の眼乾燥症候群 (シェーグレン症候群を含む)、乾性角結膜炎、角膜炎などの合併]



- 6) 以下の合併症、既往を有する。
    - a) 登録時点で、臨床上問題となる重篤な心疾患を有する。
    - b) 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併及び登録前1年以内に既往がある。
    - c) 登録時点で、下痢、腸管麻痺、腸閉塞を有する。
    - d) 治療に支障を来すような、感染症(抗生物質、抗真菌薬又は抗ウイルス剤の投与を要する活動性の重篤な感染症を合併している)がある。
    - e) 重篤な薬物アレルギーを有する。
  - 7) 臨床上問題となる精神神経疾患を有する。
  - 8) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある女性、または避妊する意志がない女性。
  - 9) その他、担当医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。
- なお、登録時に以下の治療、処置からの期間が経過していれば登録可能とする。
- a) 手術(試験開胸・審査開胸を含む) 4週間
  - b) 姑息的放射線照射 2週間
  - c) 胸腔ドレナージ、胸膜癒着術 2週間
  - d) 切開(生検及び処置)、外傷に伴う処置 2週間

## 6. 症例の登録

### 6.1. 症例登録

担当医は、対象患者が適格規準を全て満たし、除外規準に抵触しないことを確認し、同意取得後に「登録適格性確認書とチャールソン併存疾患指数」(様式1-1)に必要な事項をすべて記入のうえ、TORG事務局にFAXで連絡する。TORG事務局で適格性が確認された後、登録番号が記載された「症例登録確認通知書」(様式1-2)が発行され、担当医にFAXで送付される。この連絡をもって登録完了とする。登録番号を確認し、カルテに保管する。

登録日から1週間以内にプロトコール治療を開始する。

#### 【医学的判断を伴う問い合わせ先】

宮本信吾(日本赤十字社医療センター 化学療法科)

〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

TEL:03-3400-1311 FAX:03-3409-1604

E-mail: [aaa17580@pop06.odn.ne.jp](mailto:aaa17580@pop06.odn.ne.jp)

#### 【症例登録の連絡先と受付時間】

NPO法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822号

FAX: 045-479-8948

TEL: 045-534-4112

担当：田邊由美子（e-mail: torg-admi@cube.ocn.ne.jp）

受付時間：月～金 9:00～17:00（土、日、祝祭日および12/29～1/4を除く）

受付時間以降のFAXについて、登録手続きは翌日以降となります。

## 6.2. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 症例登録用紙の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 3) TORG事務局で適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- 4) 登録されると「症例登録確認通知書」がTORG事務局から担当医にFAX送付されるので保管すること。症例登録確認通知書の送付をもって登録完了とする。
- 5) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 6) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにTORG事務局に連絡すること。
- 7) 原則として治療開始予定日の前日までに症例登録用紙をFAX送付する。
- 8) 登録後1週間以内に治療を開始する。

## 7. プロトコール治療

### 7.1. 試験薬剤

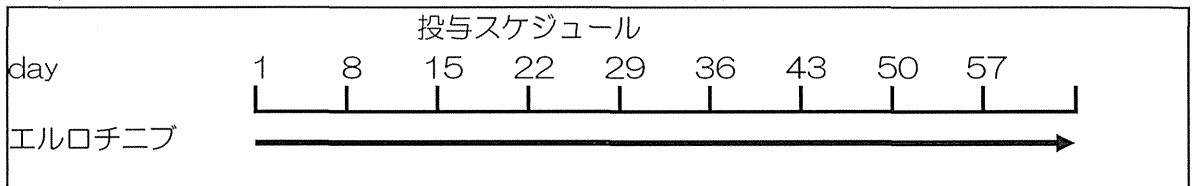
いずれも各施設採用の市販品を使用することとする。なお、薬剤の取扱いについては添付文書を遵守すること。なお、本治療に関わる費用はすべて保険診療で行われる。

- ◆エルロチニブ (erlotinib) [商品名：タルセバ 中外製薬株式会社]  
1錠中エルロチニブを 25mg, 100mg, 150mg 含有する (3製剤)。

一般名	略号	商品名	剤型
エルロチニブ塩酸塩	ERL	タルセバ錠 25mg	25mg 錠
		タルセバ錠 100mg	100mg 錠
		タルセバ錠 150mg	150mg 錠

### 7.2. 投与スケジュール

エルロチニブは 1日1回連日経口投与により開始。  
腫瘍の増悪あるいは耐容不能な副作用が発現するまで継続する。



- ◆投与量  
治療開始時はエルロチニブ 50mg/day (25mg 錠 × 2) を連日経口投与する。その後、有害事象の出現にあたっては減量規準に則って減量する。
- ◆投与量の変更について  
腫瘍縮小効果により、投与量を増量する。
  - 治療開始 4 週後の評価により SD の場合 : 50mg/day ⇒ 100mg/day または 150mg/day に増量して継続
  - PD の場合 : 50mg/day ⇒ 原則治療中止。

エルロチニブは高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合 AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること (タルセバ錠の添付文書参照)

### 7.3. 休薬規準、再開規準、投与量変更規準

試験治療中に以下に該当する有害事象が発現した場合には、エルロチニブを休薬する。休薬を行った場合は、投与再開規準まで回復を待ち、投与量変更規準に準じて 1 段階減量し再開する。減量後さらに該当する副作用が発現した場合、原則中止とする。ただし、エルロチニブ 150 mg から 2 段階目の減量が必要な場合に限り、試験担当医師の判断により試験継続を考慮してもよい。

7.3.1.エルロチニブの休薬再開規準

項目	休薬規準	再開規準
好中球数	<500/mm <sup>3</sup>	≥1,000/mm <sup>3</sup> 回復後 1 段階減量して再開
血小板数	<2.5 万/ mm <sup>3</sup>	≥5 万/ mm <sup>3</sup> 回復後 1 段階減量して再開
ヘモグロビン数	<6.5 g/dl	≥8.0 g/dl 回復後 1 段階減量して再開
AST / ALT	施設基準値上限 ≥ 10 倍	施設基準値上限 < 5 倍 回復後 1 段階減量して再開
総ビリルビン	施設基準値上限 ≥ 5 倍	施設基準値上限 < 3 倍 回復後 1 段階減量して再開
皮膚障害	≥Grade 3 (忍容不能な Grade 2 の発疹を含む) ※高度または全身性の皮疹 体表の ≥ 50% を占める落屑 等	≤Grade 1 回復後 1 段階減量して再開
下痢	Grade 2	≤Grade 1 回復後同一投与量で再開
	≥Grade 3	≤Grade 1 回復後 1 段階減量して再開
眼症状	視覚障害が発現した場合	視覚障害が回復
上記以外の非血液毒性*	治療の影響と考えられる Grade 2	≤Grade 1 回復後同一段階で再開
	治療の影響と考えられる ≥Grade 3	≤Grade 1 またはベースラインまで回復 回復後 1 段階減量して再開
肺臓炎、肺線維症 (疑い症例含む)	Grade 1 となった時点で投与中止し、再開はしない。	再開しない
その他	明らかな PS 低下により、担当医が必要と判断した場合	PS がベースラインまで回復 回復後 1 段階減量して再開

\* 透析中の患者では、クレアチニン値を除く。また、一過性の電解質異常、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、口腔粘膜炎は除くが、十分な支持療法にもかかわらずコントロール困難な悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、口腔粘膜炎を含む。

7.3.2.エルロチニブ投与量の変更規準

投与量減量は“投与量の変更規準”に準じて行う。

※50mg/day、100mg/day 投与時は 1 回、150mg/day 投与時は 2 回