



Title	A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small-cell lung cancer(内容・審査結果要旨)
Author(s)	峯村, 浩之
Citation	
Issue Date	2015-09-28
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/483
Rights	© 2015 Minemura et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License.
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2023-03-26T02:42:09Z

論文内容要旨

しめい 氏名	みねむら ひろゆき 峯村 浩之
学位論文題名	A phase II trial of erlotinib monotherapy for pretreated elderly patients with advanced EGFR wild-type non-small-cell lung cancer 既治療高齢・EGFR 遺伝子変異陰性進行非小細胞肺癌に対する Erlotinib 単剤療法の検討
<p>【背景】先進国において人口の高齢化が進行しそれに伴い半数以上の非小細胞肺癌患者で診断時年齢が 70 歳を超えている。高齢者進行非小細胞肺癌に対する一次治療として種々の抗癌剤が検討されてきたが、十分な効果を得ることはできなかった。高齢者進行非小細胞肺癌に対する二次治療に対する前向き試験はさらに限られている。高齢者進行非小細胞肺癌に対する最適な治療レジメンの開発が必要である。2007 年に上市された EGFR-チロシンキナーゼ(TKI)である erlotinib は、EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発非小細胞肺癌に対する有効性が証明されている。既治療再発進行非小細胞肺癌に対する erlotinib の効果を best supportive care と比較した第 III 相試験である BR.21 試験のサブグループ解析にて、EGFR 遺伝子変異陰性進行非小細胞肺癌に対する二次・三次治療としての有効性が示されている。しかし高齢者に対象を絞って二次治療以降の erlotinib の有効性、安全性を前向きに検討した試験はない。今回我々は高齢者進行非小細胞肺癌に対する erlotinib の有効性、安全性を前向きに検討する第 II 相試験を行った。</p> <p>【方法】IIIB/IV 期進行または術後再発非小細胞肺癌で、EGFR 遺伝子変異陰性、先行化学療法 2 レジメン以内の細胞障害性薬剤治療が無効、PS 0-2、年齢 70 歳以上の症例に対する erlotinib 単剤療法 (150mg/日) の有効性と安全性を検討する。主要評価項目を奏効率 (ORR)、副次評価項目を病勢コントロール率 (DCR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) 及び安全性とした。当時の Direct sequence 法を用いた報告を元に閾値奏効率 10%、期待奏効率 25%、$\alpha=0.05$、$\beta=0.2$ として脱落症例を考慮して目標症例数を 44 例と設定した。</p> <p>【結果】既治療 EGFR 遺伝子変異陰性非小細胞肺癌に対する二次治療としての erlotinib と docetaxel を比較した第 III 相試験である TAILOR 試験で、ならびに日本で行われた EGFR 遺伝子変異の有無を問わない非小細胞肺癌に対する二次治療・三次治療としての erlotinib と docetaxel を比較した第 III 相試験である DELTA 試験の、ASCO 2013 での EGFR 遺伝子変異陰性群サブグループ解析の結果では docetaxel が erlotinib と比べて PFS を延長させた。そのため本試験を中途終了した。2010 年 4 月から 2012 年 12 月まで 16 例 (男性 10 例、女性 6 例) が登録された。年齢中央値は 78 歳 (70-84 歳)、組織型は腺癌/扁平上皮癌/腺扁平上皮癌/NOS (同定困難) =11/2/1/2</p>	

例, 臨床病期は IIIB/IV 期/術後再発=4/11/1 例であった. EGFR 遺伝子変異解析は全例 PCR-Invader 法で行った. ORR 0% (95%CI=0-17.1%), DCR 56.3% (95%CI=33.2-76.9%), PFS 1.7 か月 (95%CI=1.3-2.2 か月), OS 7.2 か月 (95%CI=5.6-8.7 か月). Grade3 以上の副作用は, AST/ALT 上昇, 間質性肺炎が各々1例ずつ (6.3%)であった. erlotinib 休薬によりいずれも改善した.

【結論】 erlotinib は高齢者 EGFR 遺伝子変異陰性進行・再発非小細胞肺癌に対して安全に用いることができる一方, 効果は限定的であり, 三次治療以降で用いることが妥当と考えられる.

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位審査結果報告書

平成 27 年 8 月 5 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

呼吸器内科学講座：峯村 浩之氏

タイトル：既治療高齢・EGFR 遺伝子変異陰性進行非小細胞肺癌に対する Erlotinib 単剤療法の検討

社会の高齢化に伴い、高齢者の肺癌患者の治療機会も増加している。その一方で進行高齢者肺癌に対する治療法のエビデンスは、一部の分子標的薬を除き充分ではない。このような背景のなか、申請者らは本研究を策案した。本研究は EGFR 遺伝子変異を伴わない高齢者非小細胞肺癌における 2 次治療以降の EGFR チロシンキナーゼ Erlotinib の効果を検証するものとして大変興味深い研究である。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は時に重篤な有害事象を経験はするものの、一般に従来の殺細胞性の抗癌薬と比較して副作用が軽度で、高齢者でも比較的安全に使用可能であることが知られている。しかしながら EGFR 遺伝子変異を有しない症例に対する効果については議論のあるところであった。BR.21 試験は有効性を示した数少ない先行試験として知られているが、その後その効果を充分検証した試験はなかった。本研究は、研究途中で、類似する第 III 相試験の結果が報告され、EGFR 遺伝子変異陰性例における Erlotinib の有効性が否定されたため、研究グループでの議論のもと、途中中止となったが、Negative study であっても、論文報告することは今後の臨床研究の効率や質の向上といった観点から非常に重要である。また、本論文は臨床研究の報告の際に則らなくてはならない CONSORT statement が推奨する項目に沿って記載されており、本研究の反省点や有効性を示せなかった原因等についても充分議論がされている。研究発表会においても、各委員から出された質疑；高齢者肺癌に

おけるエビデンスと今後の展望について、有効性を示せなかった理由に関する考察、試験を中止した根拠と判断した手順について、エンドポイントの設定について、試験デザインについて等；に対して適切に回答を行った点も評価できる。以上より本研究は本学の学位に値するものと判断される。

論文審査委員 主査 臓器再生外科学講座 教授 鈴木 弘行
副査 腫瘍内科学講座 教授 佐治 重衡
副査 臨床研究教育推進部 准教授 長谷川 毅