

●原 著

日本人進行性非小細胞肺癌患者における エルロチニブ単剤療法の第 II 相試験統合解析

岡本 浩明^a 渡辺古志郎^b 後藤 功一^c 田村 友秀^d 高橋 利明^e
一瀬 幸人^f 中川 和彦^g 畝川 芳彦^h 西條 長宏^g 福岡 正博ⁱ

要旨：日本人患者におけるエルロチニブの有効性および安全性プロファイルを詳細に検討することを目的として、国内で実施された既報の2つの第II相試験（JO16565 試験およびJO18396 試験）の統合解析を行った。奏効率は28%（30/106例）と良好であり、奏効例の70%（21/30例）の患者に治療開始から30日以内の早期PR-in（ベースライン径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少）が確認された。quality of life (QoL) に関し、stable disease (SD) 患者におけるQoLの改善率は65%（11/17例）と高く、SD継続期間中にLung Cancer Subscale スコア改善が持続する傾向が認められたことから、奏効が認められないSD患者においても、エルロチニブにより自覚症状の改善が期待される。安全性に関し、有害事象の発現により減量を要した患者においても、適切な減量を実施することで治療効果を維持することが可能と考えられた。

キーワード：日本人，非小細胞肺癌，エルロチニブ，統合解析

Japanese, Non-small cell lung cancer, Erlotinib, Combined analysis

緒 言

肺癌は、我が国の癌による死亡原因の1位であり、その80%以上が非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）である¹⁾。進行NSCLCに対して、プラチナ製剤を基本とした併用療法が検討されてきたが、その成績は頭打ちである²⁾³⁾。NSCLCの治療成績向上のためには、新しい治療薬の開発が急務となっている。

2000年代に入り、従来の化学療法剤とは異なる作用機序を有する上皮増殖因子受容体の阻害剤（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors：EGFR-TKI）が開発され、2002年にゲフィチニブ（gefitinib）

が、2007年にはエルロチニブ（erlotinib）が進行再発非小細胞肺癌を対象として我が国で承認された。

エルロチニブはキナゾリン骨格を有する低分子化合物で、EGFRのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する⁴⁾。エルロチニブは、2002年4月より国内第I相試験（JO16564 試験⁵⁾）が開始され、その後、化学療法治療歴を有するNSCLCを対象として2つの第II相臨床試験（JO16565 試験⁶⁾およびJO18396 試験⁷⁾）が実施された。両試験の奏効率は、いずれも28.3%（17/60例および13/46例）、病勢コントロール率はそれぞれ50.0%（30/60例）および47.8%（22/46例）、生存期間中央値はそれぞれ14.72ヶ月および13.47ヶ月であり、両試験において再現性の高い有効性が認められている。一方、安全性に関しては、有害事象の種類や頻度は海外の第III相試験（BR.21 試験⁸⁾）とほぼ同様であり、忍容可能と考えられた。

現在、エルロチニブは標準的なEGFR-TKIとして100以上の国で承認されている。

今回、我々は日本人NSCLC患者におけるエルロチニブの有効性および安全性プロファイルを詳細に検討することを目的として、2つの国内第II相臨床試験（JO16565 試験およびJO18396 試験）の統合解析を実施した。

連絡先：岡本 浩明

〒240-8555 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岡沢町 56

^a横浜市立市民病院呼吸器内科

^b横浜市立市民病院

^c国立がん研究センター東病院呼吸器内科

^d国立がん研究センター中央病院呼吸器腫瘍科

^e静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科

^f国立病院機構九州がんセンター呼吸器科

^g近畿大学医学部腫瘍内科

^h山口宇部医療センター呼吸器内科

ⁱ和泉市立病院がんセンター

(E-mail: hi01-okamoto@city.yokohama.jp)

(Received 21 Oct 2011/Accepted 16 Dec 2011)

研究対象, 方法

1. 研究の概略

国内第II相試験(JO16565試験⁶⁾およびJO18396試験⁷⁾について, 2009年2月13日までのデータセットを用い, 奏効率・病勢コントロール率・無増悪期間 (time to progression: TTP), 全生存期間 (overall survival: OS)・quality of life (QoL)・安全性について解析を行った。

2. 解析対象の第II相試験の概要

年齢20~74歳の化学療法治療歴を有するIIIB/IV期, または術後再発のNSCLC患者で, 全身状態が良好な患者に, エロチニブ150mgを1日1回朝食前に経口投与し, 病勢進行が認められるか忍容できない有害事象が発現するまで継続した。副作用の発現による減量は50mgずつ2回まで可とした。human epidermal growth factor receptor (HER) family 阻害薬 (低分子薬および抗体製剤含む) の治療歴を有する患者, また間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) 等の肺障害の併発・既往がある患者は対象から除外した。

3. 有効性および安全性の評価

抗腫瘍効果判定はRECIST規準 (ver.1.0)⁹⁾を用いた。対象病変を試験開始時, 試験開始後16週間後まで4週間ごと, それ以後は8週間ごとに計測した。抗腫瘍効果の評価は2名の癌治療専門医および1名の放射線科医からなる独立した効果判定委員会にて実施した。

TTPは本剤の投与開始日から最初に「病勢進行 (progressive disease: PD)」が確認された時点までの期間とし, OSは本剤の投与開始日から死亡日までの期間とした。

QoLの調査は, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) (ver.4-A)¹⁰⁾を用い, 試験開始前, 開始後4週ごとおよび試験終了/中止時に行うとともに, 肺癌サブスケール (Lung Cancer Subscale: LCS) の項目については毎週, 調査を実施した。QoLの評価は, FACT-L質問票の総合スコアに加え, 身体状況・活動状況・LCSの3項目を合計したTrial Outcome Index (TOI), LCS, および肺癌随伴症状のスコアについての解析を行った。さらに, 開始前のLCSスコア (28点満点) が24点以下であった患者についてLCSのスコアを求め, 開始前と比較して2点以上の上昇が4週間以上持続した場合を症状改善としLCSが投与開始前と比べて2点以上上昇した状態から1点以下の上昇になるまでの期間を症状改善期間として解析を行った。肺癌随伴症状についても同様に, 開始前のスコア (5点満点) が, 4点以下であった患者について, 開始前と比較して1点以上の改善が4週間以上持続した場合を症状改善として

解析を行った。

安全性評価は, バイタルサイン, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), 血液検査等を試験開始8週間まで週1回行い, 以後は2週間ごとに行った。肺毒性評価のための胸部X線検査を試験開始4週間までは週1回, 次の4週間は2週に1回, それ以降は4週間ごとに行った。副作用はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) (ver.2.0)を用いてgradeを判定した。ILD様事象 (間質性肺疾患, 肺臓炎, 放射性肺臓炎等) については, 効果安全性評価委員会の評価に加えて, 3名の放射線科医で構成されるILD検討委員会において評価した。

バイオマーカー解析は, EGFR遺伝子変異測定に同意し, 組織検体が採取できた患者に対し, nested PCR法により増幅したエクソン18, 19, 20, 21についてダイレクトシーケンス法により遺伝子変異を同定した。

4. 統計解析

解析にはSAS ver 8.2 (SAS Institute Japan)を用いた。奏効率 [完全奏効 (complete response: CR) + 部分奏効 (partial response: PR)], 病勢コントロール率 (CR+PR+SD) および症状改善率を算出し, Clopper-Pearson法により95%信頼区間 (CI) を求めた。TTPおよびOSの中央値はKaplan-Meier法により求めた。stable disease (SD) 患者におけるSD継続期間とLCSスコア改善期間との関係について回帰分析を行い, 最小二乗法により決定係数を算出した。

成績

1. 患者背景

108例 (JO16565試験62例, JO18396試験46例) の年齢中央値は60歳 (範囲: 28~74歳), 性別は男性65.7% (71/108例), 組織型は腺癌が89.8% (97/108例), 病期はStage IVが78.7% (85/108例) を占めていた。喫煙歴は「なし」が38.9% (42/108例), 前化学療法が1レジメンの患者が46.3% (50/108例) であった (Table 1)。

2. 有効性

測定可能病変がないと判定された2例を除外した解析対象集団106例 (JO16565試験60例, JO18396試験46例) を対象に有効性を評価した。

抗腫瘍効果は, PRが29.2% (31/106例), SDが19.8% (21/106例), PDが44.3% (47/106例) であり, 評価不能 (NE) の7例は, いずれもPD以外の理由で早期に投与が中止され, 最良総合評価を確定できなかった。

奏効率は29.2% (95%CI: 20.8~38.9), 病勢コントロール率は49.1% (95%CI: 39.2~59.0) であった。奏効例30例のうち70% (21/30例) の患者で治療開始から30日以内にpartial response-in (PR-in) (ベースライン長

Table 1 Summary of baseline patient characteristics and demographics

Patient and disease characteristics	No. of patients (%)
No. of all patients	108
Median age (range), years	60 (28-74)
Sex	
Male	71 (65.7%)
Female	37 (34.3%)
Histology	
Adenocarcinoma	97 (89.8%)
Squamous cell	8 (7.4%)
Large cell	1 (0.9%)
Unclassified	2 (1.9%)
Performance status ^a	
0	44 (40.7%)
1	63 (58.3%)
2	1 (0.9%)
Smoking history	
Current or former smoker	66 (61.1%)
Never smoked	42 (38.9%)
Stage ^b	
IIIB	11 (10.2%)
IV	85 (78.7%)
Recurrent	12 (11.1%)
Prior chemotherapy regimens	
1	50 (46.3%)
2	35 (32.4%)
≥ 3	23 (21.3%)
Prior taxanes	
Yes	84 (77.8%)
No	24 (22.2%)

^aECOG performance status. ^bVersion 6, The Japan Lung Cancer Society.

径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少)が確認された。また、最大腫瘍変化率が測定できた103例のうち、腫瘍の縮小は54/103例(52.4%)と半数以上の患者に認められた(Fig. 1)。TTP中央値は10.7週(95%CI: 8.1~18.3)、OS中央値は13.8ヶ月(95%CI: 11.4~18.1)であった(Fig. 2)。

また、「腺癌・非/軽喫煙」の背景を有する患者(40例)のTTPの中央値は8.6ヶ月(95%CI: 3.6~13.9)、OSの中央値は22.0ヶ月(95%CI: 13.5~上限未達)であった。

3. 安全性

本剤を投与した108例を対象に安全性を評価した。高頻度で発現した副作用は、発疹98.1%(106/108例)、下痢72.2%(78/108例)、皮膚乾燥72.2%(77/108例)、そう痒症69.4%(75/108例)であった。Grade 3以上で発現頻度の多かった副作用は、発疹が4.6%、下痢が3.7%であった(Table 2)。

副作用により本剤が中止となった患者は13.0%(14/108例)であり、うち4例がILD様事象によるもの

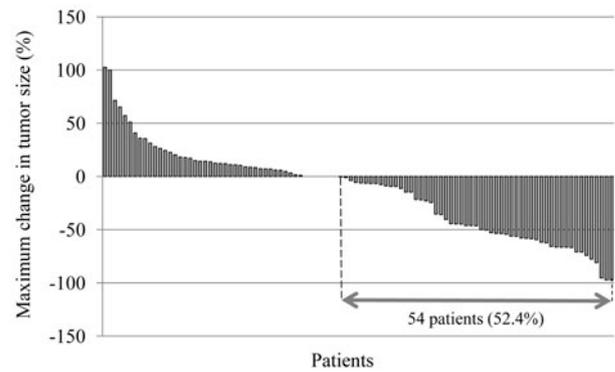
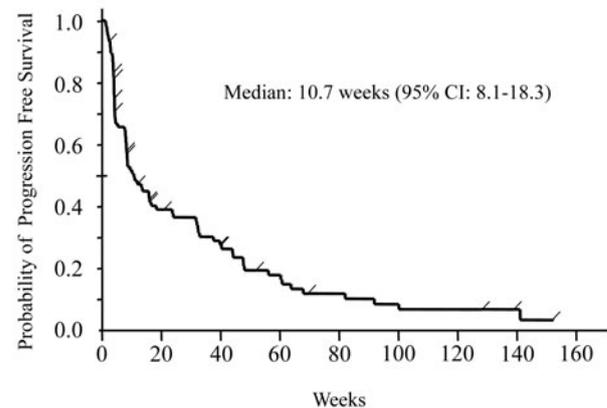


Fig. 1 Tumor responses to erlotinib for all patients are shown using a waterfall plot graph. The maximum tumor change of each patient is plotted in descending order.

A



B

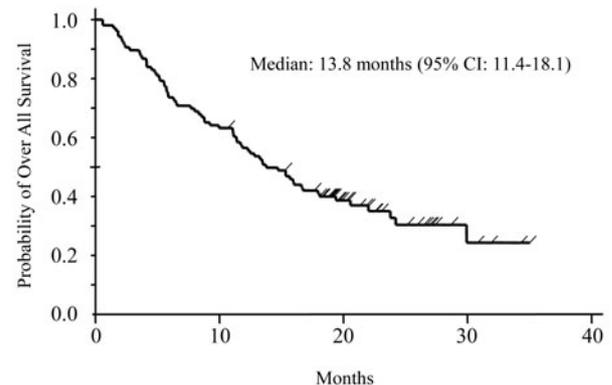


Fig. 2 Kaplan-Meier curves of progression-free survival (A) and overall survival (B) in erlotinib-treated patients.

であった。その他の10例の内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が3例、発疹が2例などであった。

Table 2 Major treatment-related adverse events (20% or more incidence in any grade)

Event (preferred term) ^a	NCI-CTC (ver.2.0) grade (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All grades	≥ Grade 3
Rash	24.1	69.4	4.6	0	98.1	4.6
Dry skin	63.9	8.3	—	—	72.2	—
Pruritis	56.5	13.0	0	—	69.4	0
Paronychia	21.3	8.3	<1	0	30.6	<1
Diarrhea	52.8	15.7	3.7	0	72.2	3.7
Stomatitis	32.4	7.4	1.9	0	41.7	1.9
Anorexia	20.4	7.4	4.6	0	32.4	4.6
Fatigue	21.3	8.3	0	0	29.6	0
Weight decreased	16.7	2.8	1.9	—	21.3	1.9
Nausea	14.8	3.7	1.9	—	20.4	1.9
Blood bilirubin increased	13.0	13.0	0	0	25.9	0
Alanine aminotransferase increased	14.8	4.6	4.6	<1	25.0	5.6
C-reactive protein increased	17.6	7.4	0	0	25.0	0

^aCategorized by MedDRA ver. 7.1.**Table 3** LCS improvement by best overall response

Best overall response	No. of improved patients	Rate of improvement (%)	Median duration of improvement (range), days
Any	39/99	39.4	138 (37-528)
PR	24/30	80.0	221 (58-528)
SD	11/17	65.0	78 (44-311)
PD	3/45	6.7	51 (37-57)
NE ^a	1/7	14.0	146 (—)

^aNot evaluable. The cases of more than a two-point improvement of LCS from the baseline for 4 weeks or longer are defined as LCS improvements. The duration of each improvement was measured from the first day of two points improved to the last day of its prolongation.

副作用による休薬は42.6% (46/108例)であり、減量は23.1% (25/108例)であった。休薬または減量の理由となった副作用としては発疹が最も多かったが、複数の副作用により休薬となった患者や、複数回にわたり休薬または減量が必要となった患者も認められた。休薬に至った副作用はのべ80件であったが、うち61件では投与再開が可能であった。

ILD様事象は、4.6% (5/108例)に発現し、Grade 1が1例で他はGrade 3以上であった。ILD様事象による死亡は2例であった。

4. QoL 評価

QoLの改善率は、FACT-Lが26.7% (28/105例)、TOIが28.6% (30/105例)、LCSが39.4% (39/99例)であった。

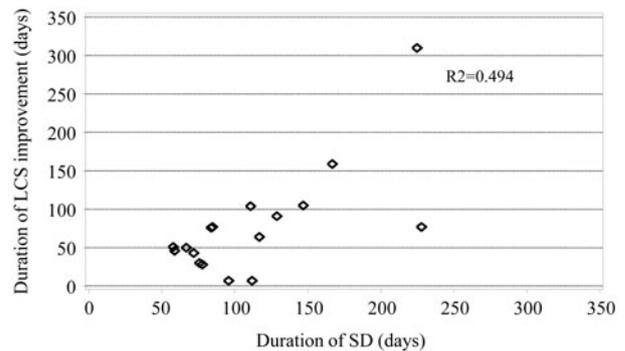


Fig. 3 Relationship between the duration of SD and symptomatic improvement by the LCS scale. Open diamonds represent each case that showed stable disease as the best response and improved LCS score. The coefficients of determination are calculated by the least-squares method.

LCSの改善までの期間の中央値は8.0日(範囲5~53日)であり、76.9% (30/39例)の患者で投与開始後15日以内の早期に改善が認められた。LCS改善期間の中央値は138.0日であった。

抗腫瘍効果とLCS改善率の関係について、最良総合評価別のLCSによる症状改善率(%)を算出した。最良総合評価でPRと判定された患者の改善率は80% (24/30例)であり、またSDの患者においても65% (11/17例)の症状改善率が認められた (Table 3)。さらに、最良総合評価がSDであった患者のSD継続期間とLCSスコア改善期間との関係について検討したところ、SD期

Table 4 Improvement of lung cancer symptoms

Symptom	Improved patients (%)	Median time to improvement (range), days	Median duration of improvement (range), days
Short breath	38/79 (48.1%)	8.0 (6-44)	107.5 (37-498)
Cough	36/77 (46.8%)	8.0 (6-23)	122.5 (37-544)
Tightness in chest	28/62 (45.2%)	8.0 (6-42)	124.0 (30-413)
Breathing	26/87 (29.9%)	8.0 (5-28)	155.0 (29-528)

The cases of more than one point improvement of each symptom from the baseline for 4 weeks or longer are defined as symptom improvements. The duration of each improvement was measured from the first day of two points improved to the last day of its prolongation.

間と LCS 改善期間との間に正の相関が認められ ($r^2=0.4941$), SD 継続期間中は LCS スコア改善も持続する傾向が認められた (Fig. 3).

LCS のうち, 息切れ・咳・胸のしめつけ・呼吸困難の 4 つの肺癌随伴症状に関するスコアの改善についても解析を行った. 解析対象患者のうち, 29.9~48.1% の患者で症状の改善が認められた. 肺癌随伴症状改善までの期間中央値はいずれの症状も 8.0 日であり, 症状改善持続期間の中央値は 107.5~155.0 日であった. また, いずれの肺癌随伴症状も 1 年を超える症状改善が得られる患者が認められた (Table 4).

5. 減量例における治療期間

減量を要した 25 例中, 2 回の減量を要した患者 (減量後投与量 50 mg) は 4 例であり, その他の患者はすべて 1 回の減量 (減量後投与量 100 mg) で症状コントロールが可能であった. 減量例 25 例における初回投与から初回減量開始までの期間の中央値は 64 日, 初回減量開始から最終投与までの期間の中央値は 107 日, 総治療期間の中央値は 281 日であった. また, 減量例 25 例中 21 例で, 全患者での TTP の中央値 (10.7 週) を超える治療期間が得られた.

6. 発疹 grade と OS の関係

OS に関し, 発疹の最高 grade との関係を検討した. OS の中央値は「発現なし/Grade 1」(27 例) が 8.8 ヶ月 (95% CI: 4.1~13.5) であったのに対し, 「Grade 2 以上」(79 例) は 16.6 ヶ月 (95% CI: 12.5~24.2) であり, 「Grade 2 以上」の生存期間が長かった. 従来の報告と同様に発疹の程度と治療効果との関連性が示唆された.

7. バイオマーカーの解析

評価解析可能であった 13 例中 8 例でエクソン 18, 19, 20, 21 領域の EGFR 遺伝子変異が検出された. このうちエクソン 19 の欠失変異が 5 例に認められ, 全例が PR と判定された. エクソン 21 の L858R 変異を有する 1 例は重複してエクソン 20 の T790M 変異を有しており, 効果は PD であった. それ以外の変異としてはエ

クソン 21 の V834 欠失変異, エクソン 19 の I759T 変異が各 1 例に認められ, 効果はそれぞれ SD および PD であった.

考 察

日本人 NSCLC 患者におけるエルロチニブの有効性および安全性プロファイルを詳細に検討することを目的として, 国内で実施された 2 つの第 II 相試験 (JO16565 試験および JO18396 試験) の統合解析を行った.

エルロチニブの日本人における奏効率は 29.2% と良好であり, 奏効例のうち 70% は治療開始から 30 日以内の早期 PR-in であることが示された. この成績は, 海外で実施された BR.21 試験⁸⁾の本剤群の奏効率 8.9% と比べて高いが, 欧米に比べ, 日本人では EGFR 遺伝子変異陽性率が高いこと, また背景因子の「腺癌」および「非喫煙」のいずれの患者割合も BR.21 試験よりも高いことから, EGFR 遺伝子変異陽性の患者の割合が, 多くなった結果, 奏効率の差となったものと考えられる.

近年, EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対する第 III 相試験が数多く実施され, EGFR の遺伝子変異は EGFR-TKI の治療効果を予測するバイオマーカーとして確立してきている. しかしながら今回, 解析した国内試験開始時にはその事実は明らかになっておらず, EGFR 遺伝子変異検査が実施できた患者はわずか 13 例であった. 測定された 13 例のうちエクソン 19 に欠失変異を有する 5 例では全例 PR であり, EGFR 遺伝子変異を有する患者を対象としたエルロチニブの第 III 相試験 (OPTIMAL 試験)¹¹⁾の結果と同様であった. EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC は, 従来の組織型を基準とした分類とは独立した治療対象であることは明確であるが, 一方で日本人では海外に比べ EGFR-TKI による ILD の発生リスクが高いことも明らかになっている⁸⁾¹²⁾¹³⁾. EGFR 遺伝子変異を有する日本人患者に対するエルロチニブの治療成績についてさらなる知見の集積が必要であろう.

一方, 進行期で発見されることが多い NSCLC におい

ては、必ずしも全例で EGFR 遺伝子変異の検査が実施できるわけではなく、EGFR 遺伝子変異のデータがない場合は、組織型、喫煙歴等の患者背景で治療方針を決定せざるを得ない。今回の検討では「腺癌・非/軽喫煙」の背景を有する患者(40例)の TTP の中央値は 7.5ヶ月、OS の中央値は 22.0ヶ月(95%CI: 13.5~29.9)と非常に良好であり、この結果は EGFR 遺伝子変異を測定できない場合、エルロチニブの治療を考慮するうえで重要なデータとなるであろう。

また、進行期 NSCLC 患者では、病勢の進行に伴って咳・呼吸困難などの自覚症状が悪化するため、QoL の改善は、進行期 NSCLC の重要な治療目標である。今回の解析では、LCS で改善が認められた 39 例の症状改善までの期間の中央値は 8.0 日、また 76.9% の患者で投与開始後 15 日以内の早期に改善が認められ、治療開始早期から患者の QoL が改善する結果が得られた。さらに、息切れ・咳・胸のしめつけ・呼吸困難の 4 つの肺癌随伴症状の解析でも、症状改善が認められるまでの期間中央値は 8.0 日と早く、また、いずれの肺癌随伴症状も 3.5ヶ月以上の症状改善期間中央値が観察された。加えて、PR が得られた患者のみならず、SD 患者においても 65% の LCS の改善率が認められ、さらに SD 継続期間と LCS スコア改善期間に正の相関が認められた。これらの結果はエルロチニブによる QoL の改善は、奏効の有無にかかわらず、幅広い患者において期待できることを示す重要な知見である。

安全性に関して、EGFR-TKI はその作用機序から、発疹などの上皮性の皮膚障害や下痢の発現頻度が高く、時として治療中止につながる事が知られている。今回の解析においても、発疹がエルロチニブの休薬または減量の主な副作用であったものの、発疹による中止例は 2 例のみであり。休薬した 80 件の副作用のうち、61 件では治療が再開できていた。また、エルロチニブの減量を要した 25 例中 21 例では、全患者での TTP の中央値(10.7 週)を超える治療期間が得られた。一方、発疹の最高 grade 別に OS を比較した結果、既報と同様に発疹の grade と生存期間に正の相関が示された。これらの結果は、エルロチニブの治療にあたっては、適切な支持療法に加え、休薬または減量を適宜実施することが重要であり、こうした適切な治療により、高い治療効果が得られることを示している。

今回の日本人 NSCLC 患者を対象とした統合解析で、エルロチニブの治療効果とバイオマーカー、患者背景との間に良好な関連性が認められた。エルロチニブは、すでに確立した NSCLC の治療選択肢であるが、今後はさらに EGFR 遺伝子変異別の詳細な臨床成績、エルロチニブのさらなる効果予測因子を探索するためのプロスペ

クティブな試験が必要と考えられる。

謝辞：本研究の貴重なデータとなった JO16565 および JO18396 試験に参加された患者さん、また統合解析を実施いただいた中外製薬株式会社に感謝いたします。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター. がん対策情報センター がん情報サービス.
- 2) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- 3) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
- 4) タルセバ®錠 インタビューフォーム, 第 5 版. 中外製薬, 2010.
- 5) Yamamoto N, Horiike A, Fujisaka Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 489-96.
- 6) Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Efficacy and Safety of Erlotinib Monotherapy for Japanese Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. A phase II study. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1439-45.
- 7) Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, et al. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 557-63.
- 8) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
- 10) Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995; 12: 199-220.
- 11) Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in chinese advanced nonsmall-cell lung cancer

- (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. 35th ESMO Congress 2010; LBA13.
- 12) Ohe Y, Fukuoka M, Kudoh S, et al. Safety profile and efficacy of erlotinib in a Japanese post-marketing surveillance study of 10,708 non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) -interim analyses from the first 3,488 Pts. *Eur J Cancer* 2011; 47: 632.
- 13) Stephanie-Jayne J, Tsveta M. ILD during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1877-78.

Abstract

Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: integrated analysis of two Japanese phase II studies

Hiroaki Okamoto^a, Koshiro Watanabe^a, Koichi Goto^b, Tomohide Tamura^c, Toshiaki Takahashi^d, Yukito Ichinose^e, Kazuhiko Nakagawa^f, Yoshihiko Segawa^g, Nagahiro Saijo^f and Masahiro Fukuoka^h

^a Yokohama Municipal Citizen's Hospital

^b National Cancer Center Hospital East

^c National Cancer Center Hospital

^d Shizuoka Cancer Center

^e National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

^f Kinki University Faculty of Medicine

^g National Hospital Organization Yamaguchi—Ube Medical Center

^h Izumi Municipal Hospital

To provide the general profiles of efficacy and safety of erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), we conducted an integrated analysis of two phase II studies (JO16565 and JO18396). The objective response rate was 28% (30/106 patients). The early partial response-in (PR-in) (at least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters) within 30 days from start of treatment was observed in 70% of responding patients (21/30 patients). The early symptomatic improvement within 15 days from the start of treatment was observed in 77% of improving patients in Lung Cancer Subscale (LCS) (30/39 patients). In patients with stable disease (SD), a high improvement rate using LCS (65% [11/17 patients]) was observed, and the duration of improvement was positively correlated with that of SD. Therefore erlotinib was found to show promising symptomatic improvement not only in responding patients, but also in non-responding patients with SD. Favorable dose reduction was considered to enable maintaining antitumor efficacy in patients who required dose reductions because of adverse events.