

# ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌に対する ゲフィチニブ継続ドセタキセル併用療法の第 I 相試験

太 田 毅  
新潟県立中央病院内科  
(指導：菊地利明教授)

## Phase I Dose Finding Study of the Addition of Docetaxel to Gefitinib Beyond Progressive Disease

Takeshi Ota

Niigata Prefectural Central Hospital  
(Director: Prof. Toshiaki Kikuchi)

### 要 旨

【目的】ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ継続下でのドセタキセル併用療法の最大耐用量 (MTD) および推奨用量 (RD) を決定すること。

【方法】ゲフィチニブで治療効果を認めた後に病勢が進行した PS 0-1, 20 歳以上の非小細胞肺癌症例に対して、ゲフィチニブ (250 mg/day) は連日投与で継続し、ドセタキセル (level 1 : 50 mg/m<sup>2</sup>, 同 2 : 60 mg/m<sup>2</sup>, 同 3 : 70 mg/m<sup>2</sup>) を day1 に投与し 3 週間で 1 コースとした。用量制限毒性 (DLT) は 4 日以上続く grade 4 の好中球減少, grade 4 の血小板減少, 2 週間を超える投与の延期, grade 3 以上の非血液毒性とし, 1 コース目で評価した。

【結果】Level 1 に 4 例, level 2 に 5 例, level 3 に 5 例の計 14 例が登録された。ドセタキセルの投与コース数中央値は 4 コースであった。DLT は level 2 に 1 例 (4 日間以上の grade 4 の好中球減少), level 3 に 1 例 (4 日間以上の grade 4 の好中球減少と発熱性好中球減少症の併発) 認められた。評価可能症例における奏効割合は 43 %, 病勢制御率は 100 % であった。Level 3 (ドセタキセル 70 mg/m<sup>2</sup>) における DLT は 5 例中 1 例であったが, 全例で grade 4 の好中球減少が出現し G-CSF の投与を必要としたことなどから, レベル 3 を MTD とした。RD と決定された level 2 の奏効割合は 40 % であった。

【結論】本治療法の忍容性は良好であり, 抗腫瘍効果が示唆された。

キーワード：非小細胞肺癌, ゲフィチニブ, ドセタキセル, 第 I 相臨床試験

### 緒 言

ゲフィチニブは進行期の非小細胞肺癌に対し

て, 最初に承認された上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI)

Reprint requests to: Takeshi Ota  
Niigata Prefectural Central Hospital  
Department of Medicine,  
205 Shinnancho,  
Joetsu 943-0192, Japan.

別刷請求先：〒943-0192 新潟県上越市新南町 205  
新潟県立中央病院内科 太田 毅

である。ゲフィチニブの抗腫瘍効果は活性型EGFR遺伝子変異と強い相関があることが報告されている<sup>1)2)</sup>。EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌症例を対象とした第III相臨床試験において、ゲフィチニブは標準治療であるプラチナ併用化学療法に比較し、無増悪生存期間と奏効割合を有意に改善した<sup>3)4)</sup>。ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対して非常に優れた治療効果を示すが、ほぼ全ての症例でゲフィチニブへの耐性が生じ、肺癌は進行する。ゲフィチニブに対して耐性となった症例に対する標準治療は確立されておらず、治療の選択肢もいまだ十分ではない。

EGFR-TKI治療中に肺癌の進行を認めた症例であっても、腫瘍細胞の一部はEGFR-TKIへの感受性を残していることが示唆されている<sup>5)</sup>。RielyらはPET-CTを用いて、EGFR-TKIに耐性を示した症例であってもEGFR-TKIを中止すると非小細胞肺癌の著明な分裂を示すことを報告した<sup>6)</sup>。またChaftらは、EGFR-TKIへの耐性を獲得した後、EGFR-TKIを中止すると急速に原病が進行する症例が存在することを報告している<sup>7)</sup>。これらの所見は、EGFR-TKIを使用中に原病が進行した症例の中には、EGFR-TKIに感受性を示す肺癌細胞とEGFR-TKIに耐性の肺癌細胞が混在していることを示唆している。実際に、原病の進行後もEGFR-TKIを継続した症例で良好な結果が報告されている<sup>8)–10)</sup>。EGFR-TKIに耐性となった症例にEGFR-TKIを継続したまま殺細胞性抗癌剤を上乗せ投与する併用療法は、殺細胞性抗癌剤はEGFR-TKI耐性の肺癌細胞のみを標的とすれば良いため有効な治療法となる可能性がある。

ドセタキセルは細胞分裂における微小管重合を促進し、チューブリンの脱重合を阻害する。進行期非小細胞肺癌の2次治療として行われた第III相臨床試験において、ドセタキセルはプラセボに比較して有意な生存期間の延長効果を示した<sup>11)</sup>。また、ドセタキセルは高齢者やperformance status (PS)不良の症例であっても優れた抗腫瘍効果を示し、忍容性も良好であった<sup>12)</sup>。ドセタキセルの最も頻繁にみられる有害事象は血液毒性、特

に好中球減少であり、ゲフィチニブとドセタキセルの作用機序、有害事象のプロファイルは異なっている<sup>13)14)</sup>。今回我々は、ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌症例を対象とし、ゲフィチニブ治療にドセタキセルを上乗せする併用療法の安全性、忍容性、抗腫瘍効果を評価する第I相臨床試験を計画した。

## 方 法

### 選択規準と除外規準

20歳以上で病理学的に非小細胞肺癌と診断され、PS0か1、主要臓器機能が保たれ(WBC $\geq$ 3,000/ $\mu$ l; Plt $\geq$ 100,000/ $\mu$ l; Hb $\geq$ 8.0 g/dl; 総ビリルビン $<$ 1.5 mg/dl; ALT/AST $<$ 100 IU/l; 血清クレアチニン $<$ 1.5 mg/dl; PaO<sub>2</sub> $\geq$ 60 torr; 心電図異常なし)、ゲフィチニブに反応性を示した後に病勢が進行し、3か月以上の予後が見込まれる症例。ドセタキセルの治療歴を有する症例、症状のある中枢神経系への転移例、間質性肺炎を有する症例は除外された。本研究はヘルシンキ宣言に従い行われ、全症例で書面での試験への参加同意を取得した。試験プロトコールは参加各施設におけるinstitutional review boardで承認を受けており、UMIN000001338として登録されている。

### 試験デザイン

本試験はオープンラベルの非ランダム化用量漸増第I相臨床試験である。ゲフィチニブは1日1回、250 mg/日を経口投与され、ドセタキセルは3週間に1回、1日目に経静脈投与した。ゲフィチニブは250mg/日で固定とし、ドセタキセルは40 mg/m<sup>2</sup> (level 0), 50 mg/m<sup>2</sup> (level 1), 60 mg/m<sup>2</sup> (level 2), or 70 mg/m<sup>2</sup> (level 3)に設定し、3+3デザインに従い漸増した。用量制限毒性(DLT)はグレード4の血小板減少または血小板輸血が必要となった場合、4日間以上持続するグレード4の好中球減少、急性肺障害、グレード3以上の非血液毒性、毒性による2週間以上の治療の延期とし、1コース目で評価した。同一レベルで3例中1例か2例にDLTが認められた場合は同じレベル

表1 患者背景

Characteristics	No. of patients	%
Age, median (range) yr	62 (54-80)	
Gender		
Female	9	64
Male	5	36
Performance status (ECOG)		
0	5	36
1	9	64
Smoking status		
Never smoked	11	79
Smoker	3	21
Histology		
Adenocarcinoma	14	100
Clinical Stage		
Stage IIIB	4	29
Stage IV	9	64
Postoperative	1	7
Type of <i>EGFR</i> mutation		
Exon 19 Deletion	1	7
L858R	6	43
G719X	1	7
Unknown (not examined)	6	43
Prior systemic regimens		
0	1	7
1	10	71
2	3	21
Response to gefitinib		
PR	10	71
SD	4	29

*ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group, *EGFR* epidermal growth factor receptor.

に3例を追加し、計6例で評価した。同一レベルでのDLTが6例中2例以下であった場合、次のレベルへ移行した。6例中3例の症例でDLTが認められた場合は最大耐用量（MTD）を超えたと判断し、一つ下の用量レベルを推奨用量（RD）と決定することとした。毒性は有害事象共通用語規準第3版を用いて評価した。

#### 臨床効果の評価

CTスキャンを6週毎に撮影し、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0を用いて抗腫瘍効果を評価した。無増悪生存期間（PFS）はゲフィチニブにドセタキセルを上乗せ投与した日から原病の増悪が最初に認められた日、全生存期間はゲフィチニブにドセタキセルを上乗せ投与

表2 各レベルの投与量と用量制限毒性 (DLT)

Level	Docetaxel (mg/m <sup>2</sup> )	Gefitinib (mg/body)	No. of patients		Type of DLT
			Total	DLT in first course	
1	50	250	4	0	
2	60	250	5	1	Neutropenia
3	70	250	5	1	Neutropenia; FN

### FN febrile neutropenia

した日からあらゆる原因による死亡日までとした。生存率はカプラン・マイヤー曲線を用いて推計した。

## 結 果

### 患者背景

2009年1月から2012年の4月までの間に14症例が本試験に参加した(表1)。観察期間中央値は19.8ヵ月(95%信頼区間 13.9~27ヵ月)、年齢中央値は62歳で、範囲は54歳から80歳、PS0が5例でPS1が9例、男性5例で女性9例、3例が喫煙者で11例が非喫煙者であり、全例が肺腺癌、4例がIIIB期で9例がIV期、1例が術後再発であった。14例中8例でEGFR遺伝子変異の検索が行われ、1例がエクソン19欠失、6例がL858R点変異、1例がG719X点変異であった。ゲフィチニブ治療前に10例が1レジメン、3例が2レジメンの化学療法歴を有していた。ゲフィチニブの治療効果は10例でpartial response (PR)、4例でstable disease (SD)であり、奏効割合は71%で病勢制御割合は100%であった。ドセタキセル投与前のゲフィチニブの投与期間中央値は19ヵ月(範囲6~97ヵ月)であった。

### RDの決定

レベル1(50 mg/m<sup>2</sup>)に登録された3例でDLTは認められなかったが、グレード1のクレア

チニン上昇が1例に認められたため、更に1例を追加登録した(表2)。4例目でもDLTを含め重篤な有害事象が出現せず、レベル2(60 mg/m<sup>2</sup>)へ移行した。レベル2では3例中1例にDLT(4日間持続するグレード4の好中球減少)が出現したため、2例を追加登録した。追加の2例ではDLTを認めず、レベル3(70 mg/m<sup>2</sup>)へ移行した。レベル3では3例中1例にDLT(4日間持続するグレード4の好中球減少、発熱性好中球減少)が出現したため、2例を追加登録した。追加した2例ではDLTは出現しなかった。プロトコルで予定されたレベル3までの用量では規定のMTDに到達しなかったが、レベル3に登録された5例全例でグレード4の好中球減少が出現しG-CSFの投与を必要としたため、MTDを超えたと判断しレベル2をRDと決定した。

### 安全性と忍容性評価

本プロトコル治療の投与数中央値は4コース(範囲2~12コース)であった。表3にプロトコル治療中に発生した血液毒性と非血液毒性の一覧を示す。白血球減少(93%)、好中球減少(93%)、貧血(57%)などの血液毒性が高頻度に認められた。グレード3以上の好中球減少が13例(93%)に認められたが、DLTである4日間以上持続した症例はレベル2、レベル3のそれぞれ1例のみであった。最も頻度の高い非血液毒性は食欲低下(79%)と嘔気(50%)であった。グレード3以上の重篤

表3 全コースにおける有害事象

Adverse events	Level 1 (n = 4)		Level 2 (n = 5)		Level 3 (n = 5)	
	G 1/2 (%)	G ≥ 3 (%)	G1/2 (%)	G ≥ 3(%)	G 1/2 (%)	G ≥ 3 (%)
<b>Hematologic</b>						
Leukopenia	2 (50)	1 (25)	1 (20)	4 (80)	0	5 (100)
Neutropenia	0	3 (75)	0	5 (100)	0	5 (100)
Anemia	2 (50)	0	2 (40)	0	4 (80)	0
Thrombocytopenia	1 (25)	0	1 (20)	0	2 (40)	0
<b>Nonhematologic</b>						
FN	0	0	0	0	0	1 (20)
Stomatitis	0	0	2 (40)	0	0	0
Appetite loss	3 (75)	0	5 (100)	0	3 (60)	0
Nausea	2 (50)	0	4 (80)	0	1 (20)	0
Diarrhea	1 (25)	0	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0
Neuropathy	1 (25)	0	0	0	3 (60)	0
Fatigue	0	1 (25)	1 (20)	0	1 (20)	0
Creatinine	1 (25)	0	0	0	0	0
Hyponatremia	1 (25)	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	1 (20)	0	0	0
Liver dysfunction	1 (25)	0	1 (20)	0	2 (40)	0

G grade, FN febrile neutropenia,

表4 腫瘍縮小効果

Response	All (n = 14)	At the RD (n = 5)
CR	0	0
PR	6	2
SD	8	3
PD	0	0
ORR	43%	40%
95% CI	21-67	11-77

CR complete response, PR partial response, SD stable disease,  
PD progressive disease, ORR overall response rate,  
CI confidence interval

1A

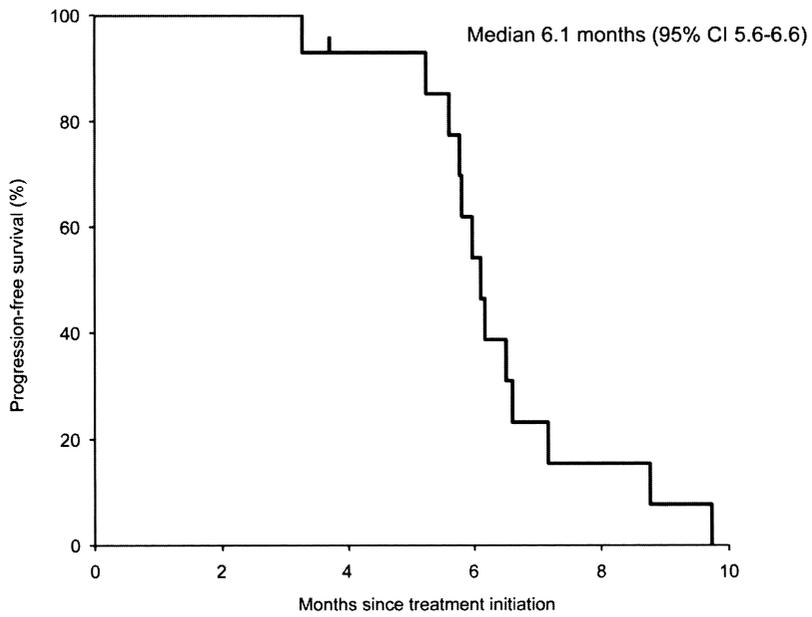


図 1A 全症例の無増悪生存期間

1B

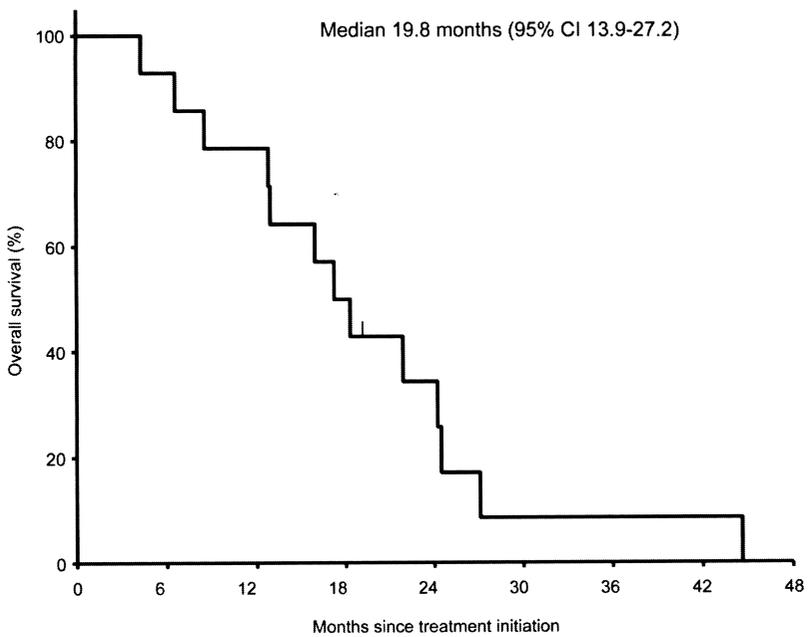


図 1B 全症例の全生存期間

な非血液毒性として、発熱性好中球減少（7%）下痢（7%）、倦怠感（7%）を認めた。治療関連死は認めなかった。

### 治療効果

登録された全症例で抗腫瘍効果を評価可能であった。6例でPR、8例でSDであり、奏効割合は43%であった（表4）。RDと決定されたレベル2で治療された5例では、奏効割合は40%であった。全症例での無増悪生存期間中央値は6.1ヵ月（95%信頼区間5.6～6.6ヵ月、図1A）、全生存期間中央値は19.8ヵ月（95%信頼区間13.9～27.2ヵ月、図1B）であった。

### 考 察

EGFR-TKIへの耐性を獲得した非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ継続ドセタキセル併用療法試験は過去行われていない。本試験ではゲフィチニブ250mg/日にドセタキセルを併用し、70mg/m<sup>2</sup>まで増量したが忍容性は良好であった。一方で、70mg/m<sup>2</sup>で治療された全患者にグレード4の好中球減少が出現し、G-CSFの投与を必要とした。本邦では非小細胞肺癌に対するドセタキセルの標準投与量は60mg/m<sup>2</sup>であり、本プロトコルにおけるドセタキセルのRDを60mg/m<sup>2</sup>と決定した。ドセタキセルの主な有害事象は好中球減少に代表される骨髄抑制である。本邦における第III相臨床試験での血液毒性と比較して本研究で認められた骨髄抑制は同程度であり、ゲフィチニブの追加はドセタキセルの骨髄抑制を増強しないとされた<sup>14)</sup>。

過去行われた非小細胞肺癌を対象としたEGFR-TKIと殺細胞性抗癌剤併用療法の第III相臨床試験では、殺細胞性抗癌剤へのゲフィチニブ、エルロチニブの追加は臨床効果を示さなかった<sup>15)–18)</sup>。この理由として、EGFR-TKIは細胞周期をG1期で止めてしまうため、細胞周期に効果が依存する殺細胞性抗癌剤の効果を減ずる可能性が考察された。そこで、EGFR-TKIと抗癌剤の投与時期をずらして陰性の相互作用を回避するEGFR-TKIと

抗癌剤併用の前向き臨床試験が計画された。全体での併用療法の臨床効果は認められなかったが、EGFR遺伝子変異を有する症例においては併用療法で良好な生存が得られた<sup>19)20)</sup>。近年、SugawaraらはEGFR遺伝子変異陽性症例に対するゲフィチニブと抗癌剤同時併用療法の良好な治療成績を報告している<sup>21)</sup>。EGFR-TKIと抗癌剤併用療法における最適な治療スケジュールは不明だが、治療対象はEGFR遺伝子変異陽性例に限定すべきと思われる。本研究開始時にはEGFR遺伝子変異検査は一般化されておらず、14例中6例のEGFR遺伝子変異については検索されていなかった。しかしながら本研究に参加した症例は全てゲフィチニブに感受性を示しており、Jackmanらが提唱するEGFR-TKIへの獲得耐性基準を満たしていたことから、試験対象として適正であったと考えられる<sup>22)</sup>。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してゲフィチニブは非常に優れた治療効果を示すが、無増悪生存期間中央値は9～11ヵ月程度であり、いずれ耐性を獲得して原病は進行する<sup>3)4)</sup>。EGFR遺伝子変異陽性症例のゲフィチニブへの耐性機序として、新たな遺伝子変異の関与が報告されている<sup>23)</sup>。T790M変異は最初に発見された獲得耐性因子であり、ゲフィチニブへの獲得耐性症例の50～60%に認められる。T790M変異を獲得したEGFRではATPへの親和性が著しく上昇し、EGFR-TKIの結合性が相対的に低下する。T790M変異によるゲフィチニブへの耐性の克服は重要な研究課題であり、様々な薬剤の開発が進められてきた。OsimertinibはT790M変異を有するEGFRに強い結合性をもつ第3世代のEGFR-TKIであり、T790M陽性肺癌に対して61%の奏効割合を示した<sup>24)</sup>。本邦では2016年3月に承認され、EGFR遺伝子変異陽性肺癌症例の更なる予後の改善が期待されている。一方でT790M以外の獲得耐性克服に対する研究は進んでおらず、標準的治療は存在していない。過去、本試験と同様にゲフィチニブへの獲得耐性症例を対象とし、ゲフィチニブ継続下にシスプラチン、ペメトレキセドを上乗せする第III相臨床試験が報告された<sup>25)</sup>。同試験にお

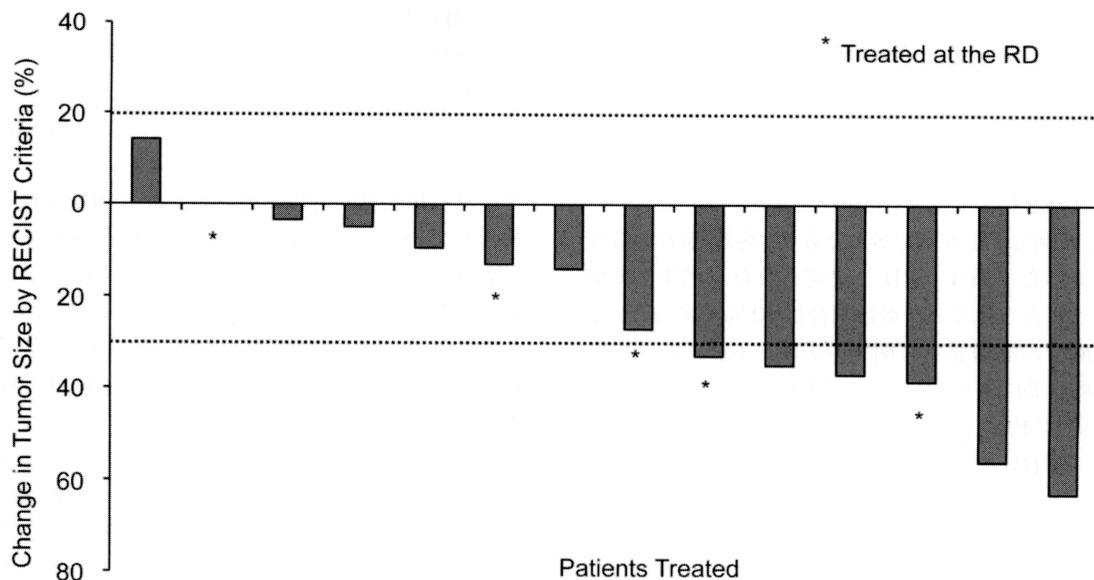


図2 全症例の water fall plots  
\*は RD (level 2) で治療された症例.

いてはゲフィチニブ継続投与の効果は証明されなかったが、後の解析で T790M 陰性例ではゲフィチニブを継続した群で生存期間が延長する傾向が認められた<sup>26)</sup>。我々はゲフィチニブへの獲得耐性症例ではゲフィチニブに感受性を有する腫瘍細胞株と耐性を有する腫瘍細胞株が混在していることに着目し、病勢が進行後もゲフィチニブを継続投与し、ドセタキセルを上乗せするプロトコルを提案した。安全性、忍容性は良好であり、レベル3までのドセタキセルの増量が可能であった。全レベルにおける腫瘍縮小率を図2に示す。RDと推定されたドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>を含め、14例中12例で腫瘍縮小効果が得られており、本療法は有望な治療法と考えられた。今後は EGFR-TKI 耐性 T790M 陰性例に対して、更なる検討を進めるべきと思われる。

## 結 論

ゲフィチニブで病勢抑制後進行した非小細胞肺癌に対する、ゲフィチニブ継続下でのドセタキセル

併用療法の安全性、忍容性を検討する第I相臨床試験を行った。RDはゲフィチニブ 250mg/日、ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>と決定され、本療法は良好な腫瘍効果を有することが示唆された。

## 謝 辞

本研究にご協力いただいた新潟肺癌治療研究会の先生方に深く感謝申し上げます。また、ご指導賜りました渡部 聡先生、田中洋史先生、吉澤弘久先生、菊地利明先生に厚く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J and Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.*, 350: 2129 - 2139, 2004.

- 2) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE and Meyerson M: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304: 1497 - 1500, 2004.
- 3) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S and Nukiwa T; North - East Japan Study Group: Gefitinib or chemotherapy for non - small - cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.*, 362: 2380 - 2388, 2010.
- 4) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K and Fukuoka M; West Japan Oncology Group: 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.
- 5) Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA and Pao W: New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 17: 5530 - 5537, 2011.
- 6) Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, Tyson L, Pao W, Rizvi NA, Schwartz LH and Miller VA: Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res.*, 13: 5150 - 5155, 2007.
- 7) Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA and Riely GJ: Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR - mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 17: 6298 - 6303, 2011.
- 8) Asami K1, Okuma T, Hirashima T, Kawahara M, Atagi S, Kawaguchi T, Okishio K, Omachi N and Takeuchi N: Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. *Lung Cancer*, 79: 276 - 282, 2013.
- 9) Nishino K, Imamura F, Morita S, Mori M, Komuta K, Kijima T, Namba Y, Kumagai T, Yamamoto S, Tachibana I, Nakazawa Y, Uchida J, Minami S, Takahashi R, Yano Y, Okuyama T and Kumanogoh A: A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment. *Lung Cancer*, 82: 299 - 304, 2013.
- 10) Faehling M, Eckert R, Kamp T, Kuom S, Griese U, Sträter J, Ott G and Spengler W: EGFR - tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long - term Caucasian responders to erlotinib in advanced non - small cell lung cancer: a case - control study of overall survival. *Lung Cancer*, 80: 306 - 312, 2013.
- 11) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y and Berille J: 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.
- 12) Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, Shinkai T, Sawa T, Goto I, Semba H, Seto T, Ando M, Satoh T, Yoshimura N, Negoro S and Fukuoka M: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non - small - cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol.*, 24: 3657 - 3663, 2006.
- 13) Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M,

- Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM and Douillard JY: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non - small - cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 372: 1809 - 1818, 2008.
- 14) Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H and Kubo A: Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second - or third - line therapy in patients with advanced non - small - cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.*, 32, 1902 - 1908, 2014.
- 15) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A and Johnson DH: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non - small - cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol.*, 1, 777 - 784, 2004.
- 16) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A and Johnson DH: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non - small - cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol.*, 22, 785 - 794, 2004.
- 17) Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka - Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P, Ramlau R, Janaskova T, Vansteenkiste J, Strausz J, Manikhas GM and Von Pawel J: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non - small - cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.*, 25, 1545 - 1552, 2007.
- 18) Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH and Miller VA; TRIBUTE Investigator Group: TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI - 774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 23, 5892 - 5899, 2005.
- 19) Normanno N, Bianco C, De Luca A, Maiello MR and Salomon DS: Target - based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment. *Endocr Relat Cancer*, 10, 1 - 21, 2003.
- 20) Tracy SI, Mukohara T, Hansen M, Meyerson M, Johnson BE and Jänne PA: Gefitinib induces apoptosis in the EGFR L858R non - small - cell lung cancer cell line H3255. *Cancer Res.*, 64, 7241 - 7244, 2004.
- 21) Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, Maemondo M, Yoshizawa H, Ito K, Gemma A, Nishitsuji M, Harada M, Isobe H, Kinoshita I, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K, Kurihara M, Nukiwa T; North East Japan Study Group and Tokyo Cooperative Oncology Group: Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non - small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol.*, 26, 888 - 894, 2015.
- 22) Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, Lynch T, Johnson BE and Miller VA: Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 28, 357 - 360, 2010.
- 23) Ohashi K, Maruvka YE, Michor F and Pao W: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor - resistant disease: *J Clin Oncol.*, 31, 1070 - 1080, 2013.
- 24) Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S and Ranson M: AZD9291 in EGFR inhibitor - resistant non - small - cell lung cancer. *N Engl J Med.*, 372, 1689 - 1699, 2015.