



## ● 呼吸器系

# 肺癌の大規模臨床試験とエビデンス

\* 国立がんセンター中央病院 肺内科 \*\* 同 医長  
加藤 晃 史\* 大江 裕一郎\*\*

### 要旨

肺癌の治療成績はいまだ満足するにはほど遠く、現在も新薬を取り込んだ治療開発が続けられている。新しい治療の評価には科学的かつ倫理的な臨床試験が必要であるが、特に大規模臨床試験の基盤となる多施設共同研究グループの組織作りでは米国が世界をリードしている。近年、我が国でも日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)を中心に大規模臨床試験が実施され、国内外に大きなインパクトを与える研究結果が生み出されるようになってきた。

### はじめに

肺癌は治癒する患者がわずか十数パーセントに過ぎない難治性のがんである。年間死亡者数は5万5千人に達し、我が国のがんによる死亡原因の第1位となっている。

病理組織、臨床病期、年齢や全身状態(PS)による分類ごとに、薬剤、手術、放射線による集学的治療が試みられているが、ほぼ満足のゆく治療法が確立されているのはI期非小細胞肺癌の一部などわずかであり、現在も多くの臨床試験が進められている。

平成15年3月に厚生労働省研究班により【EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン】がまとめられた<sup>1)</sup>。国内外のエビデンスをも

キーワード：肺癌，JCOG，臨床試験，多施設共同研究，  
第Ⅲ相無作為化比較試験

とに推奨グレードを付ける形で構成されているが、残念ながら引用文献の多くが欧米の研究である。

本稿では、がん領域の臨床試験の特徴、米国および我が国の共同研究グループの概要、現在の標準治療の重要なエビデンスとなった国内外の研究につき概説する。

### がん領域における臨床試験の特徴

がん治療と、単一薬剤による治療が標準的な疾患領域では、臨床試験の方法論に違いがある。がん治療の特徴として、生存や再発といった真のエンドポイントの観察に長い期間を要することや、標準治療の多くが薬剤併用や手術、放射線照射など異なる治療法の組み合わせであることが挙げられる。新しい治療法を開発する際、単剤が標準治療となることはまれで、製薬会社による開発（治験）に引き続き、薬剤併用や集学的治療に対する研究者主導臨床試験（自主研究）を実施する必要がある。

非臨床試験で抗腫瘍効果が期待された薬剤は、まず治療抵抗性となった患者を対象として第Ⅰ相試験が行われ、毒性と推奨用量が決められる。健常人で第Ⅰ相試験が行われる他領域の薬剤と大きく異なる点である。次に、数十人程度を対象とした第Ⅱ相試験により腫瘍縮小効果が評価される。他領域の薬剤では第Ⅲ相試験までの成績が厚生労働省による承認審査の対象となるが、抗悪性腫瘍薬では第Ⅱ相試験までの成績を対象として承認される。

市販後に単剤の第Ⅲ相試験または併用第Ⅰ～Ⅲ試験を行い、生存期間をエンドポイントとして新治療が標準治療となりうるか否かが決められる。新治療の評価には現行の治療との比較試験が必要であり、わずかな差を検出するためには無作為割付による大規模な比較試験が不可欠であり、多施設共同研究組織が必要となる。

### 多施設共同研究グループによる大規模臨床試験

#### 1. 米国・欧州における共同研究グループの形成

米国では治療法の開発のため、国家として科学的倫理的な臨床試験を推進してきた歴史があり、1950年代に国立がん研究所（NCI）が

スポンサーとなってがんの後期治療開発を担う研究者主導臨床試験を行う恒常的な多施設共同研究グループが形成された。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Southwest Oncology Group (SWOG), Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) などはいずれもこの時代に発足し、やや遅れて 1962 年に欧州に European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が組織された。これらの共同研究グループにより数多くの大規模臨床試験が計画・実施され、がん治療へのエビデンスが提供されてきた<sup>2)</sup>。

## 2. 日本の共同研究グループ (JCOG) の発足

我が国では、欧米のグループによる研究結果をそのまま導入せざるをえない時代が長く続いたが、人種的、社会的、経済的環境の異なる我が国で独自の科学的な臨床試験を行う機運が高まり共同研究グループが組織されることとなった。

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG, <http://www.jcog.jp/>) は、各臓器悪性腫瘍に対する有効な新治療法を開発し適正な臨床試験により新たな標準治療を確立することを目的とした、厚生労働省癌研究助成金指定研究班を中心とした多施設共同臨床試験グループである。1978 年にその前身である厚生省癌研究がスタートし、現在 13 の臓器癌研究グループとデータマネージメント研究グループおよびデータセンター、各種委員会により構成されている。肺がん内科グループは 1985 年より多施設共同研究に取り組み、これまでに JCOG の中で最も多くの臨床試験を計画・実施・報告しており、海外からの評価も高い。

## 3. JCOG 以外の共同研究グループ

JCOG の活動が刺激となり、全国の肺癌治療専門医の中に科学的な臨床研究への理解と意欲が高まり、かつて大学と関連病院を中心に行われた共同研究とは異なる、標準的治療の形成を指向する臨床試験グループが各地に作られた。その中で組織作り、研究実績の面で最も進んでいるのが西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG, <http://www.wjtog.org/>) である。1990 年より西日本地区の JCOG 所属施設を中心に活動が始められ、財政基盤の充実のため 2000 年より NPO に改組した。寄付と会費を財源として活動し、現在約 100 施設が集い複

数の第Ⅲ相試験が実施されている。

### 肺癌治療におけるエビデンス

次に、現在の標準治療の重要なエビデンスとなった国内外の重要な大規模臨床試験を紹介する。

#### 1. 進展型小細胞肺癌

1980年代まで進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) に対する標準化学療法は CAV (シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン) 療法であったが, 当時開発されたシスプラチンとエトポシド併用療法は3週ごと4コースと短期間で良好な成績が得られ<sup>3)</sup>, CAV療法よりも効果が高かったため, 標準治療として頻用された。その後, 非交差耐性の交替療法, 維持療法, 骨髄移植を用いた大量療法などが研究されたが, 成績の改善は見られず, 新しい薬剤の導入が待ち望まれていた。

トポソメラーゼⅠ阻害薬であるイリノテカンはそのような背景のもと国内で開発された薬剤である。シスプラチン+イリノテカンの併用第Ⅱ相試験で ED-SCLC に対して 86% と高い奏効率を示したことから<sup>4)</sup>, JCOG 肺がん内科グループでは, シスプラチン+エトポシドとの比較試験 (JCOG9511) を 1995 年に開始した。

試験デザインは第Ⅲ相無作為化比較試験で, PS 0~2, 70歳以下の ED-SCLC を対象とし, 3年間で各群 115例, 合計 230例を集積する予定であった (図1)。しかし, 144例時点の中間解析でシスプラチン+イリノテカン群がシスプラチン+エトポシド群に明らかに勝ることが判明し登録が早期終了となった。奏効率は, シスプラチン+イリノテカン群 84.4% に対してシスプラチン+エトポシド群 67.5%, 生存期間中央値は, それぞれ 12.8ヵ月, 9.4ヵ月といずれも有意な差をもってシスプラチン+イリノテカン群が優れていた<sup>5)</sup> (図2)。この JCOG 試験は, ED-SCLC の治療を大きく変える画期的な研究となり, 2000年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表され, 2002年 New England Journal of Medicine 誌に掲載された。現在, 米国で追試験が行われているが, JCOG あるいは我が国の肺癌研究にとって重要なマイルストーンとなっている。

図1 JCOG9511 のシエーマ

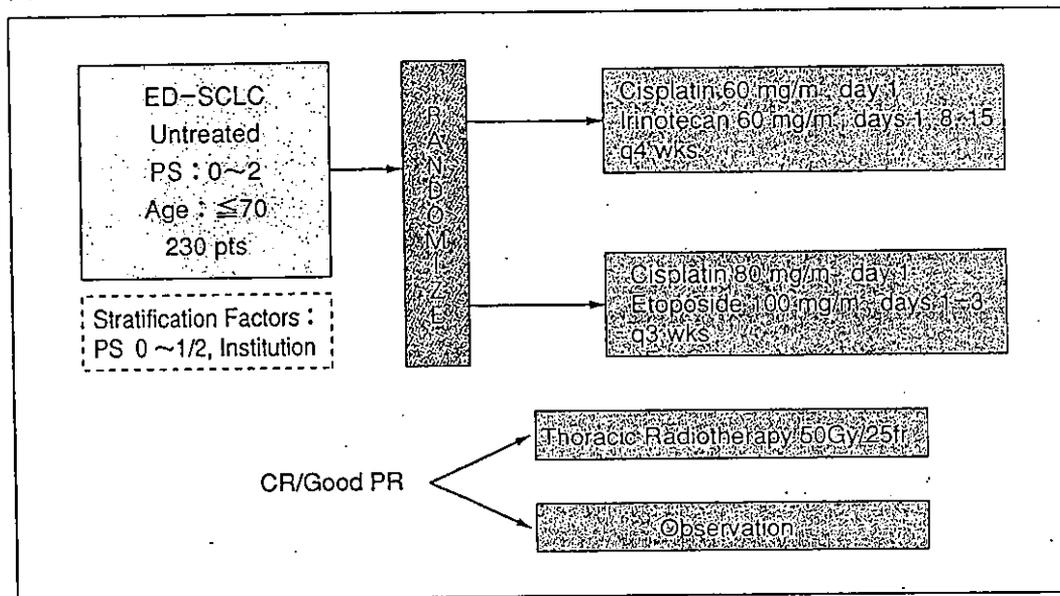
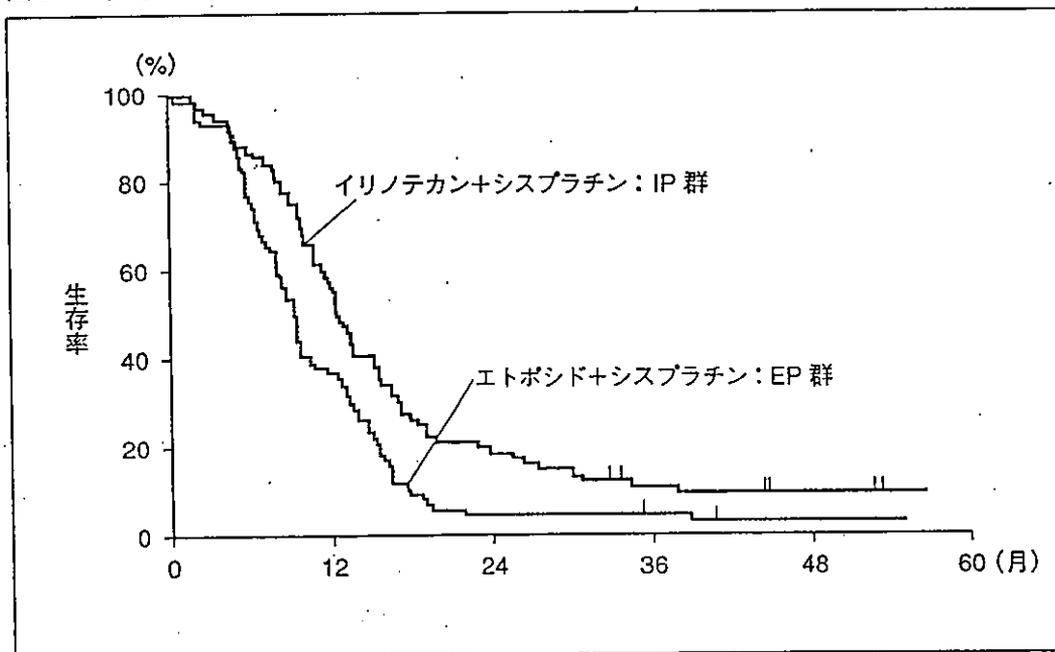


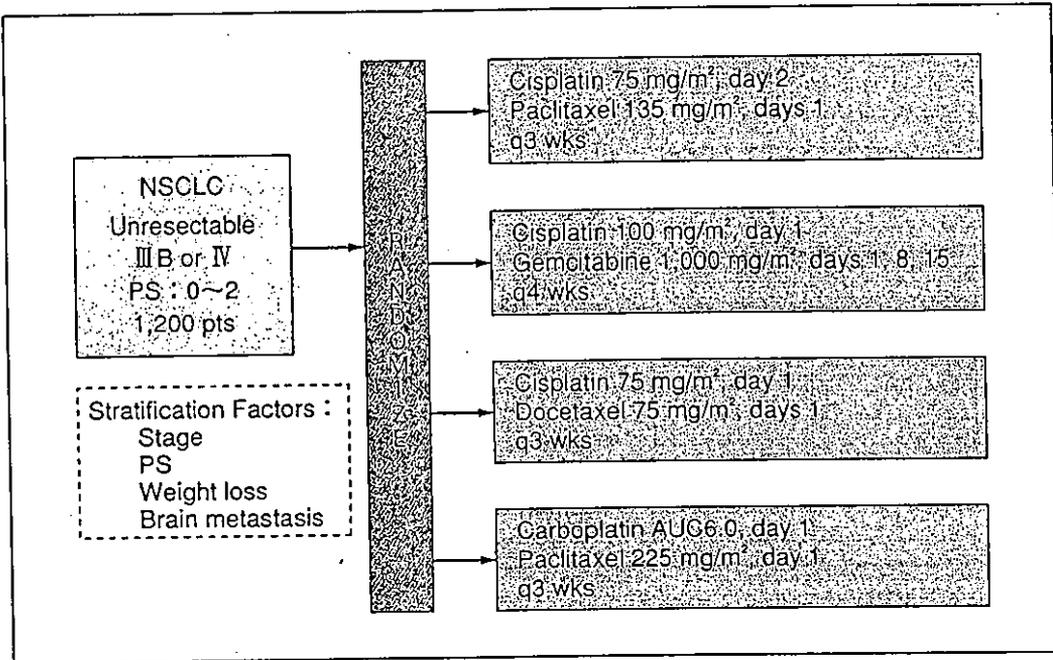
図2 IP群とEP群の生存曲線 (JCOG9511) (文献<sup>9</sup>より引用)



## 2. 進行非小細胞肺癌

1990年代に入り非小細胞肺癌に対して単剤で効果を示す薬剤が国内外で開発され、我が国でも1994年以降イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ビノレルピンが相次いで臨床応用された。これら第3世代あるいは新規抗がん剤と総称される薬剤を

図3 ECOG1594のシェーマ

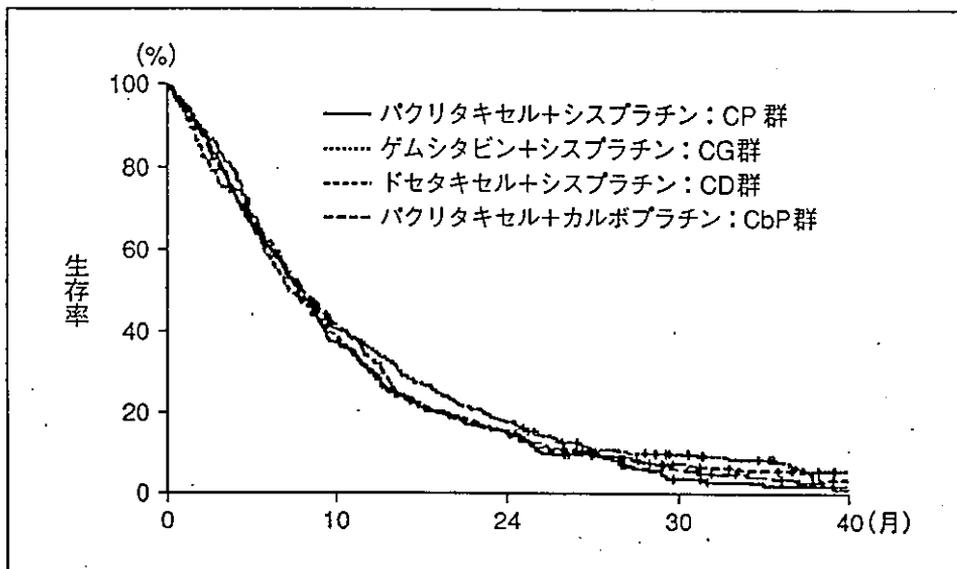


利用した治療に関する臨床試験が多数行われた。

第3世代抗がん剤単剤はビンデシンやエトポシドなど第2世代抗がん剤とシスプラチンの併用療法と比較してほぼ同等の効果を持つことが示され、続いてシスプラチン+第3世代抗がん剤と第2世代抗がん剤併用療法の比較、3剤併用と2剤併用療法の比較が行われた結果、1990年代後半の標準的化学療法はプラチナ製剤+第3世代抗がん剤の2剤併用療法とされた。

このような状況の下、第3世代抗がん剤の中でどの薬剤を、あるいはシスプラチンとカルボプラチンのいずれを用いる治療が最良かを調べるため複数の2剤併用レジメンを比較する第Ⅲ相試験が多数行われた。

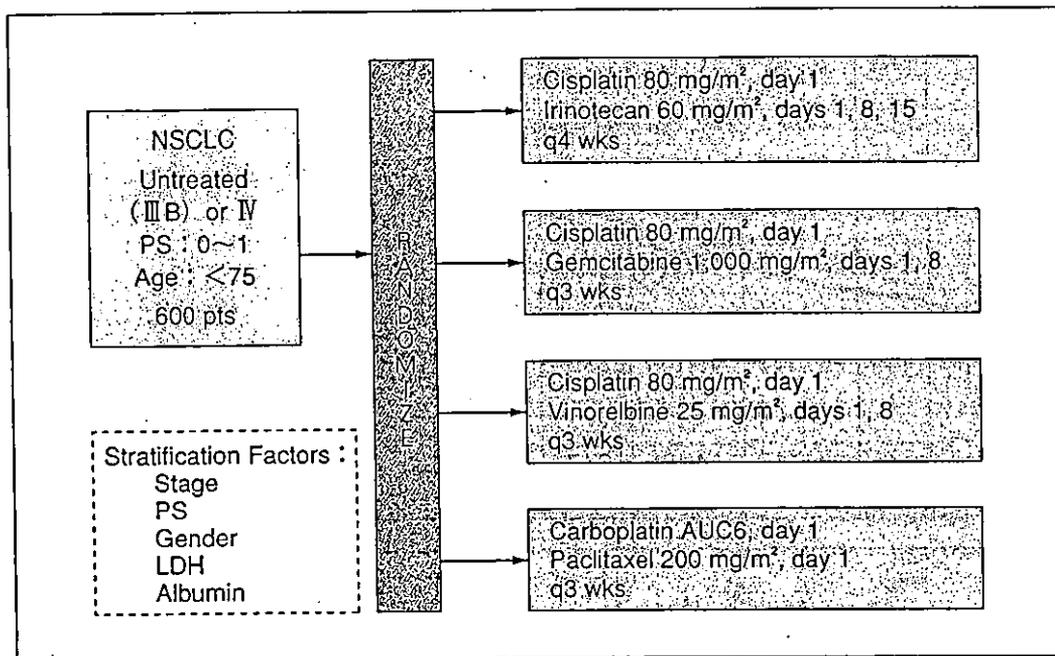
シスプラチン+ドセタキセル、カルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ビノレルビンの併用療法を比較する試験では、シスプラチン+ドセタキセル群で生存期間が若干延長する傾向が認められたが、有意差には至らなかった<sup>6)</sup>。欧州で用いられるシスプラチン+ゲムシタピンとシスプラチン+ビノレルビンの比較や<sup>7)</sup>、米国で頻用されるカルボプラチン+パクリタキセルとシスプラチン+ビノレルビンの比較試験<sup>8)</sup>においてもレジメン間に効果の差は認めなかった。

図4 CP, CG, CD, CbP 各群の生存曲線 (ECOG1594) (文献<sup>9)</sup>より引用)

ECOG では、シスプラチン+パクリタキセル群を標準レジメンとして、シスプラチン+ドセタキセル群、シスプラチン+ゲムシタビン群、カルボプラチン+パクリタキセル群の4群を同時に比較する試験が行われた<sup>9)</sup> (図3)。各群300例、4群で1,200例を目標として1996年10月に試験が開始され、約2年半で1,207例を集積し登録終了となった。奏効率は、シスプラチン+ゲムシタビン群22%、シスプラチン+パクリタキセル群21%、シスプラチン+ドセタキセル群とカルボプラチン+パクリタキセル群が各17%とほぼ同等で、無増悪生存期間がシスプラチン+ゲムシタビン群で若干良い傾向にあったが、生存曲線は各群ともほぼ重なりあった (図4)。このように生存曲線がほぼ同一となったのは、2次治療に他群の薬剤を使用するクロスオーバーが含まれた可能性もあるが、初回治療の有効性という点では、いずれの治療群も同等と結論された。

一方、これら比較試験により、毒性のプロファイルがレジメンごとに異なることが明確になった。シスプラチン+ビノレルビン群で悪心と血液毒性が、パクリタキセルを含む群では末梢神経障害と脱毛がより強く出現し、シスプラチン+ゲムシタビン群で血小板減少、シスプラチン+ドセタキセル群では好中球減少が他群より強く出現した。効果がほぼ同等なことから、ECOGはより毒性の軽いカルボプラチン+パクリタキセル群を進行非小細胞肺癌に対する標準治療群として

図5 FACSのシェーマ



位置づけることとなった。

我が国でも同様に複数レジメンを比較する無作為割付による大規模な4群比較試験(FACS)が実施された(図5)。我が国で開発された第Ⅲ相試験が行われたシスプラチン+イリノテカンを対照群とし、比較群の薬剤として併用治療に関する臨床試験を予定していたゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビンの3剤が選ばれた。

国内の44施設において各群150例、計600例を対象に試験が行われ、2000年10月から1年10ヵ月で602例の症例集積を終了し、中間解析の結果が2003年6月に行われたASCOで発表された<sup>10)</sup>。奏効率は、シスプラチン+イリノテカン群31%、シスプラチン+ゲムシタビン群30%、カルボプラチン+パクリタキセル群33%、シスプラチン+ビノレルビン群33%と群間での差を認めなかった。各群の生存期間とTTPに関する成績は、2004年6月に行われるASCOで報告される予定である。

この試験でもレジメンごとの毒性が異なり、シスプラチン+イリノテカン群では下痢の頻度が高く、シスプラチン+ゲムシタビン群では好中球減少の頻度は低いものの血小板減少が多く、カルボプラチン+パクリタキセル群では悪心が少ないものの末梢神経障害が顕著であっ

表1 4群比較試験 (FACS) 各群の抗腫瘍効果・毒性

レジメン	例数	病期 ⅢB/Ⅳ	全身状態 0/1	奏効率 (%)	好中球減少 G3~4(%)	血小板減少 G3~4(%)	悪心 G2~3(%)	末梢神経障害 G2~4(%)	下痢 G3~4(%)
シスプラチン+ イリノテカン	145	30/115	44/101	31.0	82.8	06.3	57.8	1.6	50.0
シスプラチン+ ゲムシタビン	146	30/116	45/101	30.1	61.0	33.9	55.1	0	5.1
シスプラチン+ ピノレルビン	145	26/119	45/100	33.1	87.0	0.8	45.5	0	7.3
カルボプラチン+ パクリタキセル	145	28/117	44/101	33.1	84.7	9.3	25.4	22.0	4.2

た (表1)。

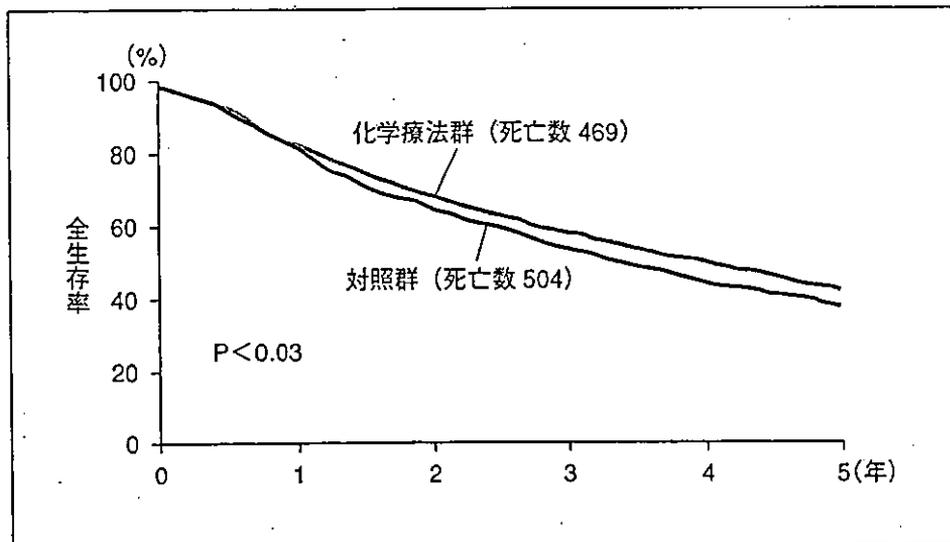
進行非小細胞肺癌の治療において第3世代抗がん剤の登場は、ED-SCLCにおけるイリノテカンほどの生存に対するインパクトはなかったが、患者にとって、より毒性の低いレジメンを選択することができるようになったメリットは大きい。

### 3. 非小細胞肺癌 (術後補助化学療法)

非小細胞肺癌治療切除後の補助化学療法 (アジュバント) の意義については、これまで多くの研究が行われたが明確な結論は得られていない。1995年に発表されたメタアナリシスにより、シスプラチンを用いた術後療法により5年で5%の生存への寄与がもたらされていることが示唆された<sup>11)</sup>が、統計学的に有意ではなかった。

このメタアナリシスを検証するため幾つかの前向き研究が実施されたが、欧州を中心に33カ国148施設の共同で行われたInternational Adjuvant Lung Trial (IALT)の結果が報告された<sup>12)</sup>。

この試験の目的は、完全切除後の患者に対して、シスプラチン併用化学療法を3~4コース施行し生存期間の改善が得られるかを評価することである。1995~2000年の間に1,867例が登録され、術後病理病期I~Ⅲ期の非小細胞肺癌症例が術後60日以内に化学療法群と対照群に割り付けられた。化学療法としてシスプラチンは80 mg/m<sup>2</sup> 3週ごと×4回, 100 mg/m<sup>2</sup> 4週ごと×3~4回, 120 mg/m<sup>2</sup> 4週ごと×3回, 併用薬はエトポシドを各コース100 mg/m<sup>2</sup>×3日

図6 術後化学療法群と対照群の生存曲線 (IALT) (文献<sup>12)</sup>より引用)

間、あるいはビノレルビン  $25 \text{ mg/m}^2$ 、ビンブラスチン  $4 \text{ mg/m}^2$  またはビンデシン  $3 \text{ mg/m}^2$  の毎週投与のいずれかより施設ごとに選択された。生存期間中央値は、対照群 44.4 ヶ月に対して化学療法群 50.8 ヶ月、5年生存率はそれぞれ 40.4%、44.5% と有意差をもって化学療法群で改善が見られる結果となった (図6)。

2,000 例近いメガトライアルであるが、この試験の結果をもってシスプラチンによる術後化学療法を標準的治療とするには問題点がある。同様の背景で行われたイタリアの研究 (ALPI) では、化学療法として MVP (マイトマイシン、ビンデシン、シスプラチン) を用いたが、化学療法による生存の改善は認められないなど、相反する結果が報告されている。IALT, ALPI などの試験結果を含めた大規模なメタアナリシスが行われており、結果が注目されている。しかし、一番大きな問題はシスプラチンによる術後補助化学療法により得られる生存の改善が統計学的に有意であるか否かよりも、臨床的に意味があるか否かである。メタアナリシスで期待される5年生存率の改善は最大で4%程度であり、これは乳癌や大腸癌に対する術後補助療法で得られる効果とほぼ同程度である。しかし、3~4コースのシスプラチンによる化学療法はかなりの侵襲を伴う治療であり、この点が乳癌や大腸癌に対する術後補助療法と大きく異なる。術後にシスプラチンによる化学療法を3~4コース受けたとしても95%以上の症例にはべ

表2 現在 JCOG および WJTOG で進行中の比較第Ⅲ相試験

対象		研究番号	概要
小細胞肺癌	限局型	JCOG 0202	限局型小細胞肺癌に対する、エトボシド+シスプラチン (EP) と胸部放射線多分割同時併用療法に引き続く、イリノテカン+シスプラチン (IP) と EP を比較する第Ⅲ相試験
	進展型	JCOG 9702	高齢者および poor risk の肺小細胞癌に対するカルボプラチン+エトボシド併用療対シスプラチン+エトボシド併用療法の第Ⅲ相無作為化比較試験
非小細胞肺癌	進行期 (ⅢB/Ⅳ)	WJTOG 0203	ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する標準的化学療法+逐次ゲフィチニブ併用療法対標準的化学療法単独の無作為化第Ⅲ相比較試験
	放射線化学療法	WJTOG 0105	切除不能・Ⅲ期非小細胞肺癌に対するマイトマイシン/ビンデシン/シスプラチンとイリノテカン/カルボプラチンとパクリタセキル/カルボプラチンと同時放射線治療の第Ⅲ相無作為化比較試験
	術後化学療法	WJTOG 0101	非小細胞肺癌治癒切除症例に対する術後補助化学療法の検討 (ゲムシタビンと UFT との無作為化比較臨床試験)
	高齢者	JCOG 0207	高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとドセタキセル・シスプラチン併用を比較する第Ⅲ相ランダム化比較試験

UFT：テガフル・ウラシル合剤，JCOG：日本臨床腫瘍研究グループ，  
WJTOG：西日本胸部腫瘍臨床研究機構

ネフィットがなく，非小細胞肺癌に対するシスプラチンによる術後補助化学療法はすべての患者が受けるべき標準的治療でなく，患者が選択すべき治療のオプションと考えられる。

#### 国内で現在進行中の臨床試験

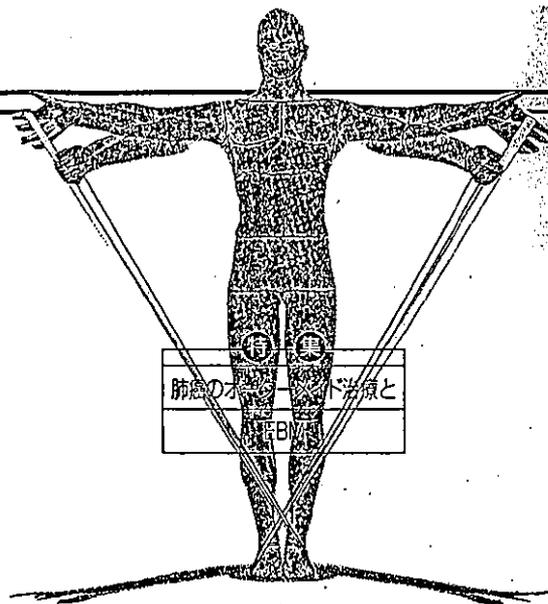
以上，肺癌のうち代表的な対象群に対する大規模臨床試験につき概説した。

最後に，現在 JCOG ならびに WJTOG で進行中の主な第Ⅲ相試験を表2にまとめた。いずれも数年先の肺癌治療を見据えた価値のある研究であり，その結果は海外の研究と比肩しうるものと期待されている。

## 文 献

- 1) EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編: EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 金原出版株式会社, 東京, 2003.
- 2) 福田治彦: 臨床試験に必要な組織と人. 臨床腫瘍学 Third edition (日本臨床腫瘍学会編), p370-388. 癌と化学療法社, 東京, 2003.
- 3) Evans WK, et al: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 95 (11): 1471-1477, 1985.
- 4) Kudoh S, et al: Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (3): 1068-1074, 1998.
- 5) Noda K, et al: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2): 85-91, 2002.
- 6) Fossella F, et al: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21 (16): 3016-3024, 2003.
- 7) Scagliotti GV, et al: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (21): 4285-91, 2002.
- 8) Kelly K, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 19 (13): 3210-3218, 2001.
- 9) Schiller JH, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2): 92-98, 2002.
- 10) Ohe Y, et al: Preliminary results of the Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Japan [abstract #2509]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 624, 2003.
- 11) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.
- 12) The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 350 (4): 351-360, 2004.

# Ⅲ期非小細胞肺癌の 治療選択



中山 俊

Nakayama Takashi  
国立がんセンター中央病院肺内科

大江裕一郎

Ohe Yuichiro  
同 肺内科医長

## ( T3N1 )

Ⅲ A期のT3N1はⅠ, Ⅱ期同様手術が施行される。superior sulcus tumor(SST)は術前化学放射線療法後に切除の方針がとられている。T1-3N2は現在治療法は確定されておらず、手術単独、手術+術後化学療法、術前化学(+放射線)療法+手術あるいは化学放射線療法の選択肢がある。T4あるいはN3のⅢB期はごく一部に手術可能な場合があるが、多くは切除不能であり化学療法と放射線療法の同時併用が行われる。なお、悪性胸水および悪性心嚢水例は化学療法が単独で施行される。

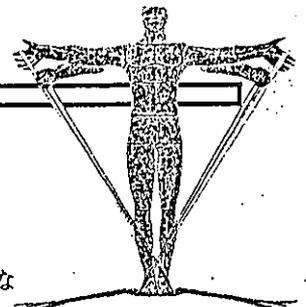
## ( はじめに )

非小細胞肺癌(NSCLC)はTNM分類にてⅠおよびⅡ期は手術療法、Ⅳ期は全身化学療法が行われる。しかし、Ⅲ期はT因子およびN因子によりさらに細分化し、それぞれに対して治療方針が決定される[図1]。

ⅢA期でT3N1はⅠ, Ⅱ期同様手術療法が第一選択である。2003年ASCO会議でLe ChevalierらからⅠ-Ⅲ期の完全切除後のNSCLCを対象にシスプラチン(cisplatin; CDDP)を含む術後補助化学療法群と無治療群による第Ⅲ相試験(IALT試験)の成績が報告された。結果は5年生存率が44.5%vs40.4%で前者が有意に優れていた( $p<0.03$ )<sup>1)</sup>。今までの同様の試験ではその有効性が示されなかった術後補助化学療法にはじめてevidenceが示された。ただし、術後に放射線療法が併用されている症例もあり、今後標準化にはさらなる検討が必要である。なお、SSTはPancoast syndromeをとまうと神経系や脈管系に浸潤していると考えられ、T3期であっても完全に切除することは困難である。現在、術前化学放射線療法後に切除可能例は手術を行う方法が有用と考えられている<sup>2)</sup>。

## ( T1-3N2 )

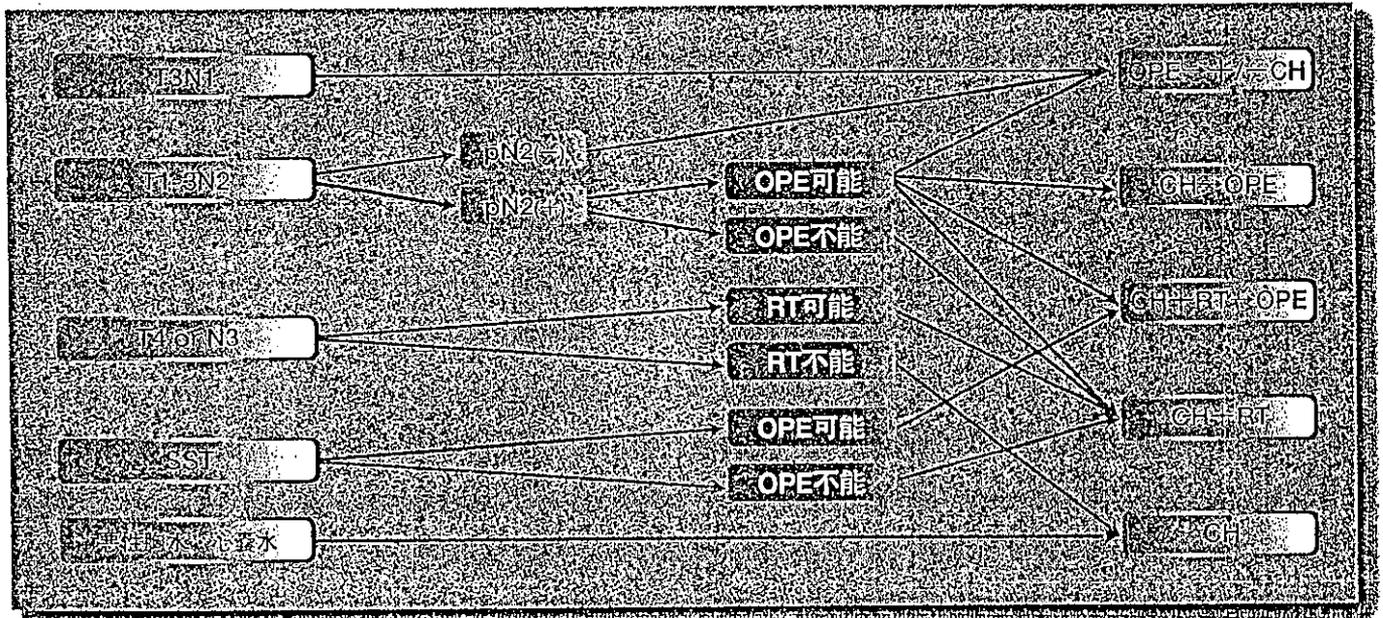
T1-3N2は手術可能であっても術後成績は一般に不良である<sup>3)</sup>。SuzukiらはT1-3N2期手術症例における予後不良因子として術前CTなどの画像検査にてN2リンパ節短径が10mm以上(cN2)あるいは複数個のN2を挙げている<sup>4)</sup>。また、術前よりCTでN2と判断される症例で、病理病期もN2であった場合(pN2)には手術後5年生存率が7%であり予後不良である<sup>5)</sup>。その原因の多くが完全切除不能例の存在および遠隔転移再発をきたす可能性が高いことである。以上より、いわゆるbulky N2や縦隔鏡検査などによりpN2が確定した場合には手術療法単独では根治が困難であると考えられるようになり、術前化学療法や術前化学放射線療法の試みが



なされてきた。完全切除率の向上および早期からの微小転移の治療が可能なことに加え、術後には患者の状態により予定の治療が遂行できないことが多いことや術後は血行動態の変化により薬剤到達が不確実なことなどより術前治療(induction therapy)の有用性が検討されてきた。Pass<sup>9</sup>, Roth<sup>7</sup>, Rosell<sup>8</sup>らからシスプラチンを含んだ術前化学療法に関する第Ⅲ相試験の報告があり、手術単独群と比較し生存期間の延長が示された。しかし、少ない症例数および手術単独群の予後が悪すぎるといった評価が多く標準治療と考えるには問題がある。また、術前化学療法を行っても生存に差を認めないとの報告もある。術前化学放射線同時併用療法

の試みも第Ⅱ相試験においては盛んに試みられてきており、良好な結果が得られている<sup>9, 10</sup>。第Ⅲ相試験では1993年にFleckらより奏効率、切除率および無病率において術前化学療法群より術前化学放射線療法群が良好と報告があった<sup>11</sup>。また、2003年のASCO会議ではAlbainらよりpN2例に対し、induction therapyとしてシスプラチンエトポシド(etoposide; VP-16)、2cycleの化学療法と45Gyの放射線療法を併用し、その後外科的切除もしくは総計61Gyの放射線療法とさらに2cycleの化学療法を続ける2群間の第Ⅲ相試験の中間報告があった。無病生存期間はinduction therapy後切除群が有意(p=0.02)に良好であったが、生存期

間には差を認めなかった<sup>12</sup>。したがって、N2例に対する化学放射線療法後切除の有効性は証明されていない。また、前述のごとく術後化学療法の有効性ははじめて示されたことよりT1-3N2期においても今後術後化学療法が再検討されるべきと考えられる。なお、術前放射線療法および術後放射線療法の有用性は今までに示されていない。N2が節外性に周囲臓器へ浸潤した場合は、切除不能であり、ⅢB期に準じた治療方針になる。以上よりT1-3N2は手術単独、手術+術後化学療法、術前化学(十放射線)療法+手術あるいは化学放射線療法の選択肢があ



【図1】 現在推奨されるⅢ期非小細胞肺癌の治療  
CH: 化学療法, RT: 放射線療法。

り現在治療法は確定されていない。

## T4 or N3

ⅢB期のT4は、同一肺葉内転移や上大静脈、大動脈、椎体、気管分岐部および左心房浸潤においては切除可能な症例が含まれている<sup>19)</sup>。しかし、手術後の合併症発生率は高く、症例の選択には十分な考慮が必要と思われる。また、その多くがcN2症例であり、前記のcN2の治療方針も必要となる。左心房以外の心臓や縦隔および食道への浸潤は手術適応が一般的にはない。悪性胸水や悪性心嚢水貯留をとみなさないT4期、N3期および手術不能のN2に対しては1980年代は放射線照射単独が施行されていた。しかし、1990年代に入りDillmanらより放射線療法単独とシスプラチン+ビンブラスチン(vinblastine; VLB)を用いた化学療法放射線併用療法との第Ⅲ相試験が報告され、生存期間が併用群で優れているという結果であった<sup>10)</sup>。以後、同様のシスプラチンを含んだ第Ⅲ相試験が施行され、メタアナリシス<sup>15)</sup>により生存期間の有意な延長が示された。化学療法単独との比較でも、Kubota<sup>17)</sup>らが併用療法の有用性を示している。以上の併用療法は化学療法後放射線療法を施行する逐次併用療法であった。Furuseらよりシスプラチン+マイトマイシンC(mitomycin C; MMC)+ビンデシン(vindesine; VDS)の化学療法に放射線を同時併用する群と逐次併用群の第Ⅲ相試験が報告され、5年生存率は同時併用群15.8%、逐次併用群8.9%で

あり同時併用群で生存が有意に延長していた<sup>18)</sup>。2003年ASCO会議ではCullanらからシスプラチン+ビンブラスチンの化学療法と放射線併用療法の報告があり、同時療法の4年生存率が21%で逐次療法は12%であり同時療法で有意に生存が延長していた( $p=0.046$ )<sup>19)</sup>。以上より、現在、悪性胸水を認めないT4、N3および手術不能のN2で放射線治療が可能な症例はプラチナ製剤を含む化学療法と放射線療法の同時併用療法が標準的治療と考えられている。ただし、放射線治療は肺臓炎発症のリスクがあり、dose volume histogram(DVH)を用いる場合20Gy以上照射される正常肺の体積(V20)が肺全体の35%を越えると、放射線治療が難しいと考えられる<sup>20)</sup>。この場合には、Ⅳ期に準じた化学療法あるいは化学療法後腫瘍が縮小し、放射線照射可能となれば逐次療法が選択されるべきである。

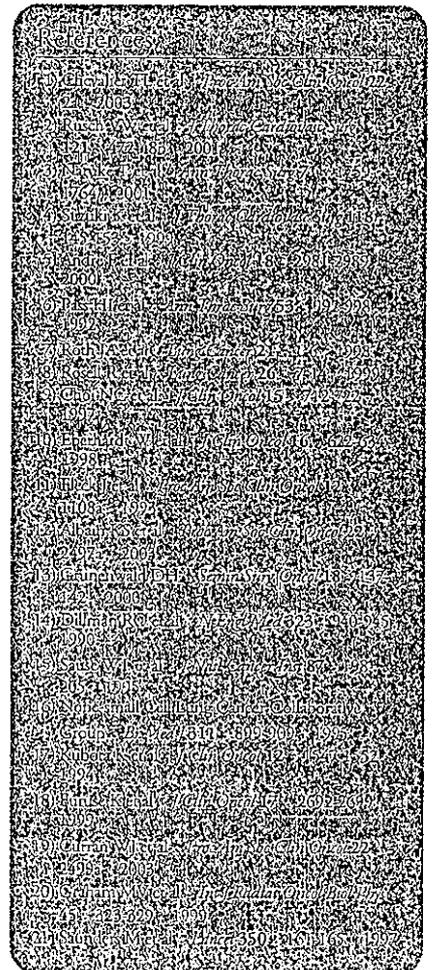
## 悪性胸水および悪性心嚢水貯留例

この病期においては手術および放射線療法は一般的に適応がなく、胸水および心嚢水コントロールならびにⅣ期と同様全身化学療法が施行される。

## おわりに

以上、Ⅲ期NSCLCの治療において概説してきたが、手術療法のみによる治療成績向上は難しいと考えられ、切除可能例、不能例いずれにおいても化学療法お

よび放射線療法の進歩が必要である。放射線治療においても70~90Gyへの照射線量の増量、stereotactic radiosurgeryや3D conformal radiationによる照射範囲の制御および有用性が示されている。continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy(CHART)<sup>21)</sup>などの工夫された照射方法がこの病期において検証中である。さらには、ゲフィチニブ(gefitinib)などの分子標的薬剤をⅢ期NSCLCの治療に組み入れることも検討されている。



# 日本における大規模比較臨床試験 (FACS)

加藤晃史 大江裕一郎

かとう てるふみ・おおえ ゆづいちろう：国立がんセンター中央病院内科

## ● 進行非小細胞肺癌に対する標準化学療法

わが国の肺癌患者のうち約8割が非小細胞肺癌であり、その1/3が診断時すでに胸水または遠隔転移を有している。現時点で、これら進行非小細胞肺癌に対する化学療法の効果はなお不十分で治癒を望むことは困難であり、残念ながら治療目標は延命と症状の緩和である。

1990年代にそれまでの抗癌薬と作用機序の異なる薬剤が次々と開発された。これらは第3世代抗癌薬と呼ばれるイリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ピノレルビンの5剤で、非小細胞肺癌に対し単剤で20~27%の奏効率を示した<sup>1)</sup>。併用療法に関しても多くの臨床試験が行われ、進行非小細胞肺癌に対する初回治療の標準はシスプラチンまたはカルボプラチンの白金製剤と第3世代抗癌薬の2剤併用療法とされている<sup>2)</sup>。

白金製剤と第3世代抗癌薬の併用療法のなかで、いずれがもっとも優れているか、という点を明らかにするための大規模比較試験が海外で行われているが、これまでに奏効率、生存期間に有意な差を認めた報告はない(表1)<sup>3~6)</sup>。一方、毒性のプロファイルは用いられた第3世代抗癌薬ごとに特徴があり、ピノレルビンで悪心と血液毒性が、パクリタキセルで末梢神経障害と脱毛がより強く出現し、ゲムシタビンの血小板減少、ドセタキセルの好中球減少がより高頻度で出現するなどの傾向がみられた<sup>3~6)</sup>。

これら海外の試験結果をふまえ、一般肺癌診療における併用療法の選択は、抗腫瘍効果の差ではなく、毒性の特徴や投与に要する時間などを患者ごとに検討のうえ決められるようになってきている。しかしながら、わが国では標準的に使用される抗癌薬の投与量やスケジュールが海外とは若干異なり、またイリノテカンの併用療法は検討されていないなどの問題があった。

## ● わが国の抗癌薬開発における第III相試験の位置づけとFACS

わが国では抗癌薬の開発においては、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成3(1991)年2月4日厚生省薬務局新薬課長通知)により、「殺細胞効果が明確な抗癌剤については通常2本の後期第II相試験」の成績で承認されるが、さらに市販後「より優れた標準的治療法の確立を目的とし延命効果を主要評価項目とした比較試験」の実施が求められている。

第3世代抗癌薬では、非小細胞肺癌を適応症とした輸入承認が1999年2月パクリタキセル、同年3月ゲムシタビン、ピノレルビンと3剤でほぼ同時期であったことから、試験可能施設が限られているなか、市販後第III相試験をそれぞれ実施することは困難が予想された。

このような状況のもと、海外で行われたような白金製剤と第3世代抗癌薬の併用療法を比

表 1 白金製剤と第 3 世代抗癌薬の併用療法の比較第 III 相試験

報告者	併用療法	症例数	奏効率 (%)	MST (月)
Kelly <sup>3)</sup>	ビノレルピン+シスプラチン	202	28	8
	パクリタキセル+カルボプラチン	206	25	8
Schiller <sup>4)</sup>	パクリタキセル+シスプラチン	288	21	7.8
	ゲムシタビン+シスプラチン	288	22	8.1
	ドセタキセル+シスプラチン	289	17	7.4
	パクリタキセル+カルボプラチン	290	17	8.1
Scagliotti <sup>5)</sup>	ゲムシタビン+シスプラチン	205	30	9.8
	パクリタキセル+カルボプラチン	204	32	9.9
	ビノレルピン+シスプラチン	203	30	9.5
Fossella <sup>6)</sup>	ドセタキセル+シスプラチン	408	31.6	11.3
	ドセタキセル+カルボプラチン	406	23.9	9.4
	ビノレルピン+シスプラチン	404	24.5	10.1

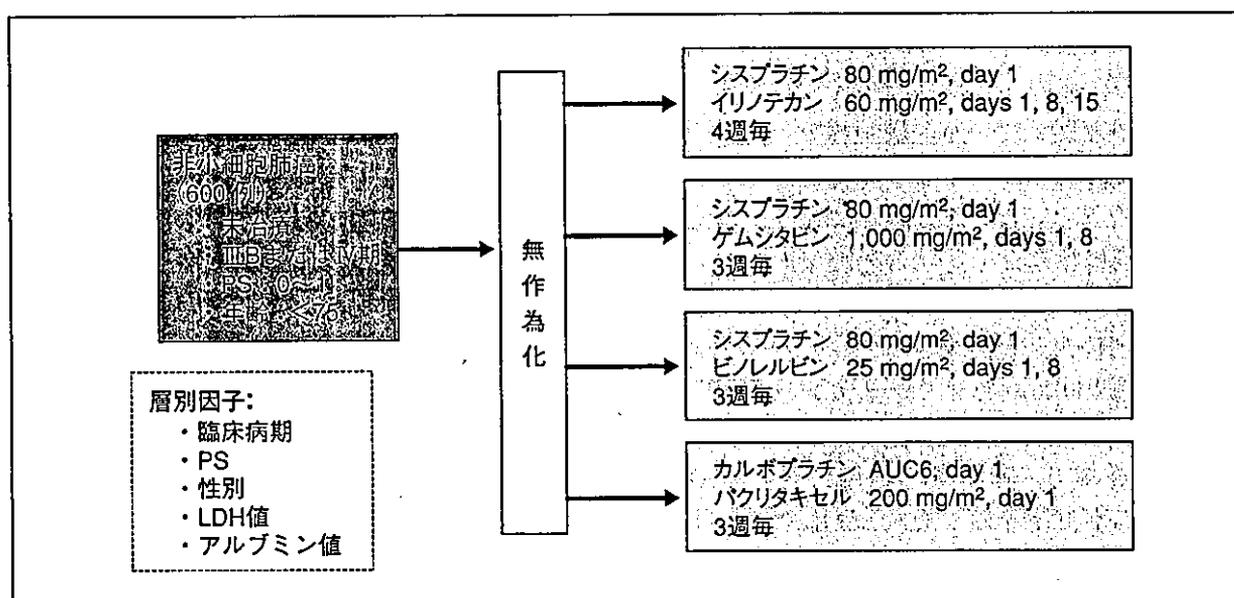


図 1 FACS：対照群・試験群の治療方法

較する試験を企画していた肺癌治療の研究者と、第 3 世代抗癌薬を開発した製薬企業 3 社（ブリストル製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、協和発酵工業株式会社）との間で検討が重ねられ、3 社合同での試験が計画、実施された。

基本的な試験デザインとして、対照群をシスプラチンとirinotecanの併用療法、試験群をカルボプラチンとパクリタキセル、シスプラチンとゲムシタビン、シスプラチンとビノレルピンの併用療法 3 群としたことから、4 群比較試

験（Four Arms Cooperative Study：FACS）と称される（図 1）。

● FACS の特徴

第 III 相比較臨床試験の目的は、対照群と試験群のうち、いずれが標準治療となりうるかを判定することである。本試験は、一般肺癌診療で多用されている併用療法 4 つを比較する試験でありながら、医薬品の臨床試験の実施基準（good clinical practice：GCP）に則って複数の製薬企業が実施する市販後臨床試験であり、この

表 2 FACS・試験組織

<試験調整委員会>

福岡正博 近畿大学  
 西條長宏 国立がんセンター中央病院  
 有吉 寛 県立愛知病院  
 西脇 裕 国立がんセンター東病院

<試験運営委員会>

根来俊一 大阪市立総合医療センター  
 田村友秀 国立がんセンター中央病院  
 中川和彦 近畿大学  
 久保田馨 国立がんセンター東病院

<試験実施医療機関>

国立札幌病院	癌研究会附属病院	大阪市立総合医療センター	国立病院四国がんセンター
東北大学医学部附属病院	神奈川県立がんセンター	大阪市立大学医学部附属病院	広島大学医学部附属病院
山形県立中央病院	横浜市立市民病院	大阪府立成人病センター	国立病院九州がんセンター
新潟県立がんセンター新潟病院	神奈川県立循環器呼吸器病センター	国療刀根山病院	九州大学医学部附属病院
栃木県立がんセンター	愛知県がんセンター	大阪府立羽曳野病院	国立長崎中央病院
国療西群馬病院	愛知県立愛知病院	近畿大学医学部附属病院	長崎市立市民病院
埼玉県立がんセンター	名古屋市立大学病院	市立泉佐野病院	長崎大学医学部附属病院
国立がんセンター東病院	国立名古屋病院	神戸市立中央市民病院	国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院
千葉大学医学部附属病院	名古屋大学医学部附属病院	兵庫医科大学病院	熊本市医師会 熊本地域医療センター
国立がんセンター中央病院	岐阜市民病院	兵庫県立成人病センター	NTT 西日本大阪病院
東京医科大学	国立京都病院	徳島大学医学部附属病院	
		香川県立中央病院	

点が際だった特徴となっている。

製薬企業が主導して行う臨床試験は、その結果の中立性が問題となることがあるが、FACSにおいては、製薬企業3社が合同で計画し、試験実施は外部機関に委託していることから、結論の科学的妥当性は高い評価を受けると期待されている。

試験結果は、治療群ごとの奏効率と毒性に関する中間解析が米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) 2003 年年次総会で報告され<sup>7)</sup>、生存期間に関する解析は、2004 年 6 月にニューオリンズで行われる ASCO 2004 年年次総会で報告される予定である。

● 試験の概要

本試験の概要は以下の通りである。

名称：進行非小細胞肺癌を対象としたパクリタキセル、ゲムシタピン、ビノレルピンの市販後臨床試験 (第 III 相試験)。

試験組織：試験依頼者を上記 3 社とし、44 施設により試験組織が構成された (表 2)。試験実施は開発業務受託機関 (contract research organi-

zation : CRO) イーピーエス株式会社に委託された。

試験の目的：未治療の進行非小細胞肺癌を対象としたパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法、ゲムシタピンとシスプラチンとの併用療法ならびにビノレルピンとシスプラチンとの併用療法に対し、イリノテカンとシスプラチンとの併用療法を対照群として、それぞれの延命効果を主要評価項目とした有効性及び安全性について比較する。

対象疾患：非小細胞肺癌。

主な選択基準：①組織診または細胞診にて非小細胞肺癌と診断、②根治照射不可能な IIIB または IV 期、③測定可能病変 (最長径 20 mm 以上) を有する、④前化学療法、原発巣に対する照射・手術歴がない、⑤20 歳以上、75 歳未満、⑥performance status が 0~1、⑦以下の主要臓器機能が保持されている (白血球 4,000~12,000/ $\mu$ L、血小板  $\geq$ 100,000/ $\mu$ L、ヘモグロビン  $\geq$ 9.5 g/dL、血清 GOT・GPT 値 <100 IU/L、血清クレアチニン  $\leq$ 施設正常値上限またはクレアチンクリアランス  $\geq$ 60 mL/分、PaO<sub>2</sub>  $\geq$ 60 Torr)、⑧3 ヶ月以上の生存が期待される、

表 3 FACS : 各群の抗腫瘍効果・毒性

レジメン	症例数	病期 III/IV	PS 0/1	奏効率 (%)	好中球減少 (グレード 3~4)(%)	血小板減少 (グレード 3~4)(%)	悪心 (グレード 2~3)(%)	末梢神経障害 (グレード 2~4)(%)	下痢 (グレード 2~4)(%)
シスプラチン + イリノテカン	145	30/115	44/101	31.0	82.8	6.3	57.8	1.6	50.0
シスプラチン + ゲムシタピン	146	30/116	45/101	30.1	61.0	33.9	55.1	0	5.1
シスプラチン + ビノレルビン	145	26/119	45/100	33.1	87.0	0.8	45.5	0	7.3
カルボプラチン + パクリタキセル	145	28/117	44/101	33.1	84.7	9.3	25.4	22.0	4.2

⑨少なくとも第1コースは入院での治療が可能, ⑩本人より文書にて同意が得られている症例。

主な除外基準: ①胸部 X 線にて明らかな間質性肺炎・肺線維症を有する, ②治療を要する体腔液貯留を有する, ③急性炎症, 感染症, 活動性潰瘍, 活動性の重複癌, 腸管麻痺, 下痢, 黄疸, コントロール不良の糖尿病・高血圧, 重篤な心疾患などを合併する。

評価項目: 有効性は主要評価項目として延命効果(生存率, 生存期間)を, 副次的評価項目として抗腫瘍効果(奏効率, 奏効期間), time to progressive disease, time to treatment failure, QOL (FACT-L, QOL-ACD)を, 安全性は有害事象の発現率およびその重症度を評価する。

統計解析とサンプルサイズ: 本試験の統計解析の主たる目的として試験3群それぞれにつき, イリノテカンとシスプラチンとの併用療法を対照とし, 1年生存率を指標として非劣性を検証する。対照群との非劣性が検証された試験群に関しては生存時間の分布の比較による優越性を検討する。

これまでの研究から対照群(イリノテカン/シスプラチン)の1年生存率(1生率)は43%と推定され, 比較群の1生率を50%と期待し, 1生率の下側同等限界を-10%と設定し, 「試験群の1生率」から「対照群の1生率」を引いた差の95%信頼区間が下側同等限界を上回るこ

とを示すことで各試験群の非劣性を検証することを目的とした。以上から2項分布に基づき, 片側有意水準2.5%, 検出力80%の条件下で必要な症例数は各群135例となり, 打ち切りによる分散推定値の増大を考慮し, 目標症例数を各群150例, 全体で600例とし, 登録期間を3年, 追跡期間を2年とした。

#### ● 試験結果(中間解析報告)(表3)

試験は2000年10月から1年10ヵ月で602例の症例集積を終了した。そのうち評価可能であった581例での奏効率はシスプラチン+イリノテカン群31%, シスプラチン+ゲムシタピン群30%, カルボプラチン+パクリタキセル群33%, シスプラチン+ビノレルビン群33%と群間での差を認めなかった。毒性はシスプラチン+イリノテカン群では下痢の頻度が高く, シスプラチン+ゲムシタピン群では好中球減少の頻度は低いものの血小板減少が多く, カルボプラチン+パクリタキセル群では悪心が少ないが末梢神経障害が顕著であった。奏効率がほぼ同等で, 毒性に第3世代抗癌薬の特徴が出るという結果は, これまでの海外からの報告と同様であった。

#### ● おわりに

奏効率に関しては試験各群と対照群には差はみられなかったが, まもなく発表される生存期

間の最終解析の結果が待たれる。

本試験では症例集積が予想より早く進み、予定登録期間の3年から1年10ヵ月と大幅に短縮された。わが国における肺癌を対象とした大規模臨床試験としては異例のことであった。このように関心の高いこの試験の最終結果により、なんらかの生存期間に関する有意差が検出されるか、あるいは海外の報告同様いずれの併用療法も同等ということになるか、大変興味もたれるところである。わが国で行われた大規模試験の結果が国内外において標準的治療法の提供に大きく貢献するものと期待される。

文献

1) Bunn PA Jr, Kelly K. Clin Cancer Res 1998;4:

1087-100.

- 2) 小林一彦, 大江裕一郎. 癌の臨床 2003;49:1311-22.
- 3) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. J Clin Oncol 2001;19:3210-8.
- 4) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. N Engl J Med 2002;346:92-8.
- 5) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. J Clin Oncol 2002;20:4285-91.
- 6) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. J Clin Oncol 2003;21:3016-24.
- 7) Ohe Y, Saijo N, Ohashi Y, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Tamura T, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:624.

Hope for all people's health

人々の環境に、やさしい医薬品づくり。

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

(健保略称 強ミノC)

**強力ネオミノファゲン**®

グリチルリチン製剤 STRONGER NEO-MINOPHAGEN C  
包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管

薬価基準収載

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

**グリチロン錠** 薬価基準収載

グリチルリチン製剤 GLYCYRON® Tab.  
包装 100錠(PTP)、300錠(PTP)、500錠(PTP)、1,000錠(バラ)  
2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。\*資料は当社学術部担当者にご請求ください。

株式会社 **ミノファゲン製薬**

資料請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22  
TEL 03(3402)6201(代)

03.12