

因子としては、① 臨床病期、② 腫瘍の大きさ、③ 腫瘍の占拠部位、④ 腫瘍の放射線感受性や発育・進展様式などの生物学的特性、⑤ 全身状態（PS、体重減少の有無）などが重要である¹⁾²⁾。

一方、小細胞肺癌は、病巣が患側胸郭ならびに同側肺門・両側縦隔～鎖骨上窩リンパ節までに限局する限局型（LD）と、それ以上に進展した進展型（ED）に分けて扱われるのが一般的であり（同側悪性胸水は通常 ED に含まれる）、LD 例には化学療法との併用で胸部照射を行うのが標準的治療である³⁾⁵⁾。

胸部放射線治療の原則

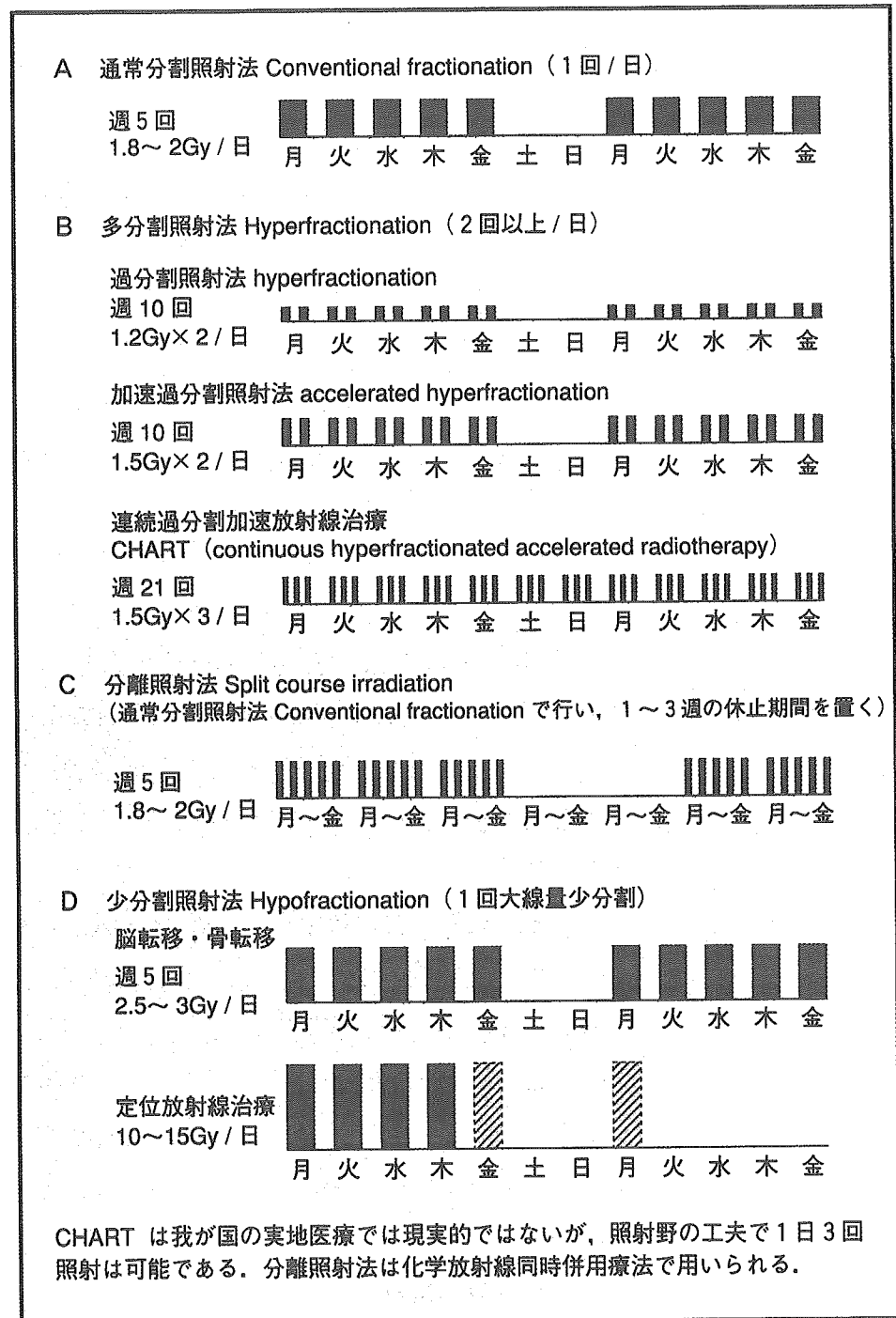
放射線治療では線量に応じて確率的に腫瘍細胞量が減少していくために、放射線治療による腫瘍制御の可能性は腫瘍細胞量に依存する。また、腫瘍サイズが大きくなると放射線感受性の低い低酸素細胞の割合も高くなる。したがって、腫瘍サイズが大きいほど大線量が必要となる¹⁾²⁾。

しかし、同時に周囲の正常組織も影響を受けるため、投与線量は正常組織の耐容線量によって制限される。そこで、放射線治療の基本は、病巣周囲の正常組織への影響を許容範囲内にとどめて、病巣にできるだけ大量の線量を投与することにより局所制御率の向上を図ることである。近年のコンピュータ技術の進歩により、放射線治療技術は大きく向上し、標的への線量集中性を高めた高精度な放射線治療が可能となった。特に放射線治療計画では、CT シミュレーションによる三次元治療計画が普及し、標的への線量を減らすことなく肺と心臓の平均線量を有意に減少することが示されている³⁾。また、重篤な放射線肺臓炎のリスクを抑えるために線量体積ヒストグラム（DVH）を用いた治療計画が推奨されている。

1. 分割照射法と線量

実地医療で広く用いられている分割照射法は、1日1回 1.8～2 Gy で週5日照射する方法で通常分割照射法（CF 法）と呼ばれる（図1）¹⁾²⁾。これは、正常組織と腫瘍組織との間で放射線感受性や照射後の回復に差がみられることを利用して確立された照射法である。CF 法では総線量 60 Gy 以上の照射が推奨されている³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾が、肺門部への 80 Gy 以上の照射は耐容線量を超えていると考えられる¹⁾²⁾。

図1 肺癌に対する胸部照射に用いられている分割照射法



局所進行癌に対する分割照射法の工夫としては、1日2回以上照射を行う多分割照射法 (MFD 法) (図1)^{1)2)7~9)}がある。照射間隔は正常組織が照射後の亜致死障害から回復する時間間隔である4時間以上あける必要があり、遅発性有害反応の軽減には最低6時間以上あける方が良い。したがって、実地医療では時間的制約から1日2回が一般的である。用いられる1回線量に応じて、過分割照射法 (HF 法)

(1.2 Gy/回), 加速分割照射法 (AF 法) (1.8 ~ 2 Gy/回), 加速過分割照射法 (AHF 法) (1.5 Gy/回) に分類される (図1). HF 法は正常組織の遅発性有害反応の増強を抑えて総線量を増加する方法で, 至適線量として 69.6 Gy が推奨されている⁸⁾. AF 法, AHF 法は, 生残腫瘍細胞の再増殖が照射開始後約 4 週以降に加速することから治療期間の短縮を目的とした照射法である. AHF 法は小細胞肺癌で広く用いられ, 標準的照射法として, 1 回 1.5 Gy 1 日 2 回での計 45 Gy (3 週) の分割法が推奨されている³⁾⁵⁾. また, 非小細胞癌に対する AHF 法として, 1 回 1.5 Gy 1 日 3 回 12 日間連日で 54 Gy 照射する連続過分割加速放射線治療 (CHART)⁷⁾⁹⁾ の有用性が示されているが, 我が国の実地医療の体制では実用的ではない.

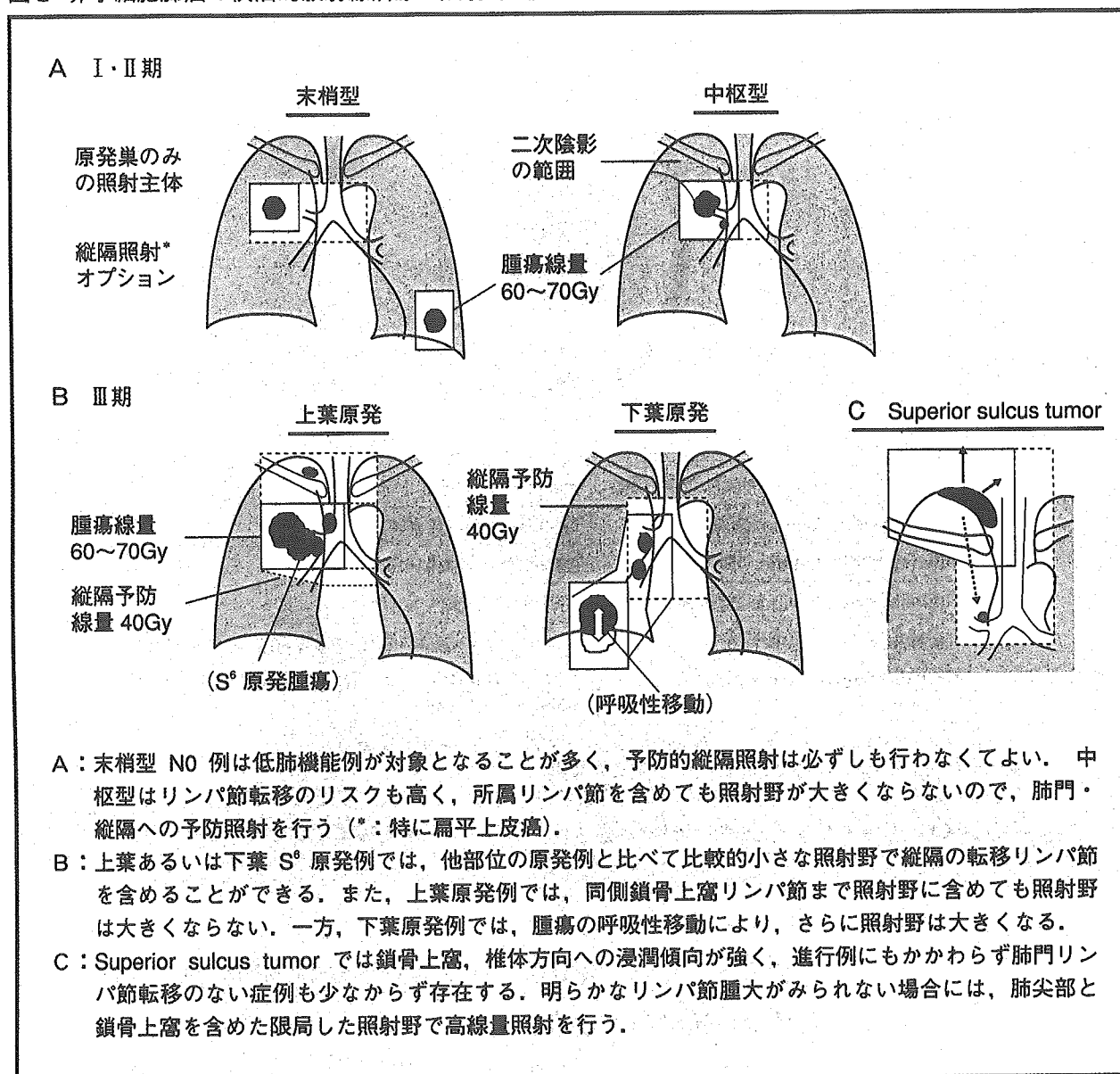
MFD 法では CF 法に比べて食道炎などの急性有害反応の増強が問題となり, その軽減対策が課題である. また, 化学療法との同時併用では, CF 法でも急性反応が増強するため, 分離 (Split course) 照射法 (図1) を採用する場合がある¹⁰⁾. 放射線治療単独では治療期間の延長は局所制御率を低下させることが示されている¹¹⁾ が, 化学療法同時併用の場合には, 照射休止期間の生存に対する不利益は明らかではない¹⁰⁾.

一方, MFD 法に対して 1 回線量を多くして照射回数を少なくする少 (寡) 分割照射法 (Hypofractionation) がある (図1)⁷⁾. 少分割照射法は姑息・対症的照射法として用いられることが多い³⁾⁷⁾ が, 根治照射として 1 回線量 2.5 ~ 2.75 Gy で総線量 60 ~ 66 Gy 照射する方法⁷⁾ もある. また, 定位照射では照射野が小さいため短期照射が可能で, 1 回 10 ~ 15 Gy での 40 ~ 60 Gy の照射が行われている¹²⁾.

2. 照射野

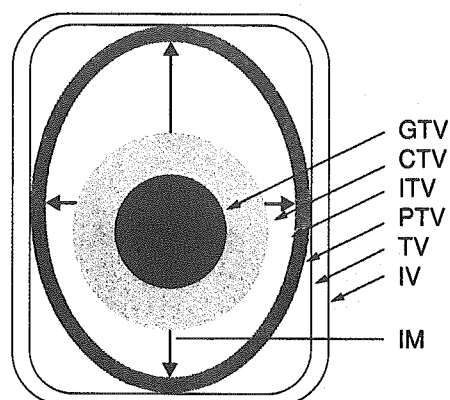
1) 非小細胞肺癌

局所進行非小細胞肺癌の照射野は原発巣, 同側肺門, 縦隔を含めるのが標準的である (図2)¹⁾²⁾. また, 両側肺門部を含む照射は肺機能に大きな影響を及ぼすばかりでなく, 重篤な肺臓炎のリスクも高くなるので, 照射野には対側肺門を含めないことを原則とする. 通常の照射法では, 前後対向 2 門で 40 ~ 45 Gy 照射後, 斜入対向 2 門照射に変更し脊髄をはずすのが一般的である. ただし, 最初の治療計画で脊髄の 1 回最大線量が 2 Gy を超えないように注意する. また, 変更時

図2 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野（文献¹⁾²⁾より引用改変）

には腫瘍の縮小に応じて肉眼的腫瘍体積 (GTV) (図3) に限局して照射野を縮小する。

なお、肺への有害事象対策として、20 Gy 以上照射される正常肺の体積の割合 (V_{20}) が重要であるとされている^{1~4)}。すなわち、grade 2 以上の放射線肺臓炎の発症を抑えるためには、 V_{20} が、放射線単独治療では正常肺全体の体積の 35 % 以下になるように、化学療法併用では 25 % を超えないように計画することが推奨されている³⁾。DVH で評価できない場合には、目安としてX線位置決め写真上で照射野が片側肺の 1/2 (右上葉または左上区原発の場合には 2/3) を超えない

図3 放射線治療計画にかかわるターゲットの概念 (文献⁵⁾より引用)

GTV	Gross tumor volume (肉眼的腫瘍体積)	画像や触診で確認できる腫瘍体積
CTV	Clinical target volume (臨床標的体積)	GTV+顕微鏡的な腫瘍進展範囲
ITV	Internal target volume (体内標的体積)	CTV+IM (体内マージン)
PTV	Planning target volume (計画標的体積)	ITV+SM (設定マージン)
TV	Treated Volume (治療体積)	PTV 内の最小線量と同じ等線量値で囲まれる体積
IV	Irradiated Volume (照射体積)	正常組織の耐用にとって有意であると考えられる線量が照射される体積
IM (internal margin) : 呼吸移動や消化管ガスによる影響などの体内臓器移動マージン		
SM (set-up margin) : 毎日の治療における設定誤差		

ICRU Report 62 には以上のような標的体積が規定されており、これらを念頭に置いて照射野を設定する。

ようにする。また、高齢者や低肺機能患者では可能な限り縦隔・肺門への照射は避ける方が望ましい。

ところで、リンパ節転移の特徴を組織型別にみると、扁平上皮癌は肺門・縦隔へと順次性に転移していくが、腺癌では非順次性に進展する傾向が認められる¹⁾。また、腺癌の縦隔リンパ節転移例では遠隔転移頻度も高く、所属リンパ節への予防照射は扁平上皮癌で意義が大きいと考えられる。上縦隔、鎖骨上窩リンパ節転移例では鎖骨上窩も照射野に含めるが、上葉あるいは S⁶ 原発例では肺門・縦隔さらに鎖骨上窩までを一緒に照射しても照射野が比較的小さくできるので有利である (図2)。

末梢発生 I 期例では、原発巣に局限した照射でも縦隔リンパ節のみの再発は少なく¹³⁾、予防的リンパ節照射の意義は明らかではない³⁾。

2) 小細胞肺癌

小細胞肺癌 LD 例に対する胸部照射では、化学療法の進歩により主病巣周囲の微視的転移巣の制御は化学療法に期待して、照射野はできるだけ GTV に限局した照射野を設定する傾向にある。また、非小細胞肺癌と同様、対側肺門照射は行わない。AHF 法で照射を行う場合には線量 30 Gy / 20 回 ~ 36 Gy / 24 回の時点で照射野から脊髄をはずすように照射法を変更する。

3. 化学療法併用時の留意点

併用薬は、プラチナ製剤を中心とした 2 剤併用化学療法が推奨されている³⁾。また、化学放射線併用療法の良い対象は、PS が良好 (PS: 0, 1) な症例である。なお、高齢者に対する化学放射線療法は毒性の問題からいまだ研究的段階である³⁾。

第 4 章 集中性を高めた新しい治療技術

(三次元から四次元治療へ)¹²⁾

最近では、CT 画像 (MRI や PET 画像との Fusion 画像を含む) を治療計画のガイドとして利用する画像誘導放射線治療の時代となった。重要な治療技術としては、三次元原体放射線治療 (3D-CRT)、定位放射線照射、強度変調放射線治療 (IMRT)、重粒子線治療が挙げられる¹²⁾。

特に小腫瘍に対して行われる定位放射線照射は 3D-CRT の一法で、照射範囲が小さいため照射回数を 1 ないし数回とすることも可能である。

陽子線や重イオン線を用いた照射は線量分布が良好なことから CRT に適しており、我が国でも陽子線治療施設の設置が進められている。さらに、放射線医学総合研究所で開始された高 LET 炭素線治療は、線量分布、殺細胞効果共に優れており、末梢型非小細胞癌に対する I / II 相試験では良好な治療結果が得られている¹⁴⁾。

なお、病巣の呼吸性移動への対処法として、腹部圧迫による腹式呼吸抑制法が簡便ではあるが、呼吸同期や動態追跡などの照射技術も開発され、標的の時間的移動を考慮したまさに四次元治療の時代を迎えたとも言える。

一方、増加傾向にある肺門部の早期扁平上皮癌に対しては、気管支

腔内からの密封小線源治療も有効な方法であり，治癒率 80 % 以上の成績が報告されている¹⁵⁾。

早川 和 重

文 献

- 1) 早川和重, 他: 肺癌放射線治療の展望. 日獨医報 49 (2): 223-233, 2004.
- 2) 早川和重, 他: 肺癌に対する放射線治療の原則. 癌の臨 49 (10): 1265-1273, 2003.
- 3) Evidence-based Medicine (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 (主任: 藤村重文): 肺癌の放射線治療. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン, p39-70, 金原出版, 東京, 2003.
- 4) 早川和重: I-III期非細胞癌の治療-肺癌診療ガイドラインに基づくコンセンサスと新たな臨床試験の動向-: 手術適応外症例の治療方針-放射線療法-. 日胸 63 (8): 741-750, 2004.
- 5) 早川和重, 他: 小細胞肺癌に対する放射線療法. 呼吸器科 3 (6): 485-493, 2003.
- 6) David G, et al: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 22 (2): 330-353, 2004.
- 7) Baumann M, et al: Dose and fractionation concepts in the primary radio-therapy of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 33 (Suppl 1): S35-45, 2001.
- 8) Stuschke M, et al: Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 (2): 259-267, 1997.
- 9) Saunders MI: Programming of radiotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer-a way to advance care. Lancet Oncol 2 (7): 401-408, 2001.
- 10) Furuse K, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17 (9): 2692-2699, 1999.
- 11) Cox JD, et al: Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 (3): 493-498, 1993.
- 12) 永田 靖, 他: 高精度放射線治療. 日獨医報 49 (2): 286-292, 2004.
- 13) Rowell NP, et al: Radical radio-therapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. Thorax 56 (8): 628-638, 2001.
- 14) 馬場雅行, 他: 粒子線治療エビデンスとその意義. 癌の臨 49 (10): 1275-1281, 2003.
- 15) 不破信和: 治療法-現況と最近の進歩: 気管支腔内照射. 医学のあゆみ別冊「呼吸器疾患-state of arts 2003-2005」: 293-295, 2003.

5. EGFR 阻害薬の臨床

EGFR 阻害薬と他の分子標的治療薬との併用療法

大原房子* 高野利実* 大江裕一郎*

はじめに—分子標的治療薬の併用療法の背景—

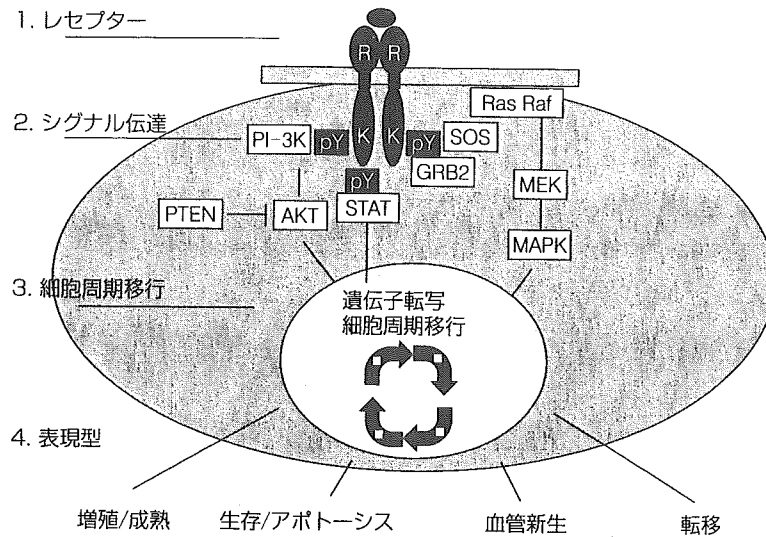
分子標的治療薬は近年の癌治療において欠かせないものとなってきている。わが国では上皮成長因子レセプター (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブが、非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療薬として 2002 年世界に先駆けて承認された¹⁾。その後の研究や臨床試験によって、ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異のある NSCLC に劇的な効果をもたらすなど²⁾³⁾、その分子生物学的特性が明らかになりつつある。しかし、EGFR 遺伝子変異のない NSCLC では多くの場合効果が期待できないことや、EGFR 遺伝子変異のある場合でも治療中に耐性化するケースが少なくないことなど、新たな問題点も認識されはじめた。EGFR 遺伝子変異がゲフィチニブの効果を規定する因子や獲得耐性が生じる機序を解明し、耐性克服への道筋をつけることが今後の課題である。

耐性克服の方法としてまず考えられるのが多剤併用療法であるが、ゲフィチニブと従来の抗癌剤との併用では有望な結果は得られていない。NSCLC のファーストライン化学療法として、ゲフィチニブに

既存の抗癌剤を併用した 2 つの大規模臨床試験がおこなわれたが⁴⁾⁵⁾、いずれも生存率の改善は認められなかった。この原因として、適切な患者選択がなされていなかったことのほかに、ゲフィチニブの増殖抑制効果が、結果的には抗癌剤の細胞に対する感受性を弱めてしまった可能性が考えられている⁶⁾。

これらの問題点を解決しうる方法として期待されているのが、EGFR 阻害薬と他の分子標的治療薬との併用療法である。現在検討されているおもな組み合わせとして、1) EGFR-TKI と抗 EGFR (もしくは HER 2) レセプターモノクローナル抗体、2) EGFR 阻害薬と EGFR 下流シグナル経路 (PI-3 K—AKT 経路, Ras—MAPK 経路 など AKT や MAPK) (図①)⁷⁾の阻害薬、3) EGFR 阻害薬と細胞内シグナル伝達阻害薬、4) EGFR 阻害薬と血管新生阻害薬などがあげられるが、現在臨床応用されているものは 1) もしくは 4) である (表①)。1) に相当するものとして、転移性乳癌に対してゲフィチニブと抗 HER 2 モノクローナル抗体であるトラスツズマブを併用する臨床試験⁸⁾⁹⁾、腎細胞癌・大腸癌・NSCLC に対して erlotinib (EGFR-TKI) と cetuximab (抗 EGFR モノクローナル抗体) を併用する臨床試験などがおこなわれている。また、4)

* OHARA Fusako, TAKANO Toshimi, OHE Yuichiro / 国立がんセンター中央病院内科



図① EGFR シグナル伝達経路
(Baselga J, 2001⁷⁾より引用)

表① 分子標的治療薬同士を併用した臨床試験

分子標的治療薬		Phase	対象臓器	NCI Protocol ID/報告者
ゲフィチニブ	トラスツズマブ	I / II	乳癌	Moulder SL ⁹⁾
erlotinib	トラスツズマブ	II	乳癌 (first line)	UCLA-010620
erlotinib	bevacizumab	I / II	非小細胞肺癌	Sandler AB ¹⁰⁾
		I	大腸癌	JHOC-JO220
		I	頭頸部癌	Mauer AM ¹²⁾
		II	腎細胞癌	Hainsworth JD ¹³⁾
		II	乳癌	Dickler M ¹⁴⁾
トラスツズマブ	bevacizumab	I / II	乳癌	UCLA-0109030-03
トラスツズマブ	イマチニブ	I	固形癌	FCCC-03041
erlotinib + cetuximab	± bevacizumab	I / II	腎・大腸・頭頸・ 非小細胞肺癌	CTRC-IDD-0332

(筆者作成)

に相当するものとして、NSCLC に対する erlotinib と bevacizumab の併用などがあげられる。

分子標的治療薬併用の臨床試験

erlotinib + bevacizumab¹⁰⁾

Erlotinib はゲフィチニブと同じ EGFR-TKI で、EGFR の自己リン酸化部位への ATP 結合を競合的に阻害し、下流へのシグナル伝達を阻害する。一方、bevacizumab は血管内皮増殖因子 (VEGF) を抗原として認識するヒト化マウス抗体であり、癌組織への栄養血管新生を抑制する (図②)。

また、ヒト異種移植片において erlotinib と beva-

cizumab との併用は基礎レベルでの相乗効果が認められている^{10)~12)} (図③)。これらの背景をもとに米国において多施設共同で両剤併用の第 I / II 相試験がおこなわれた。対象は 1 レジメン以上の先行治療を有する IIIB もしくは IV 期の NSCLC 患者 40 症例が登録された。投与方法は、erlotinib (100 もしくは 150 mg) 1 日 1 回連日 21 日間連続内服し、bevacizumab (7.5 もしくは 15 mg/kg) day 1 静注を 21 日ごとにくり返した。第 I 相部分の結果より推奨用量は erlotinib 150 mg, bevacizumab 15 mg/kg と設定され第 II 相部分に移行した。効果は PR 20%, SD 65%, PD 15% で、第 II 相部分での無増悪生存期

間中央値は 6.2 ヶ月、全生存期間中央値は 12.6 ヶ月と、それぞれの単剤での臨床試験よりも良好な結果が示された。毒性は皮疹、下痢、悪心が主であり、いずれも軽度から中等度であった。また 2 剤間の薬物相互作用は認めなかった。以上よりこれら 2 剤併用療法が有望であると結論されているが、この試験の登録症例には腺癌が多く、脳転移が除外されているため、もともと予後のよい症例群であった可能性もある。現在、頭頸部癌¹²⁾、腎癌¹³⁾、乳癌¹⁴⁾で同様の第 I/II 相試験が進行中である。

おわりに—今後の展望—

従来の抗癌剤は非特異的に殺細胞効果をもたらしていたのに対し、分子標的治療薬は癌の増殖や進展にかかわる分子に特異的に作用することで抗腫瘍効果をもたらしている。分子標的治療薬を併用することは、癌細胞特異的に多方面からアプローチするた

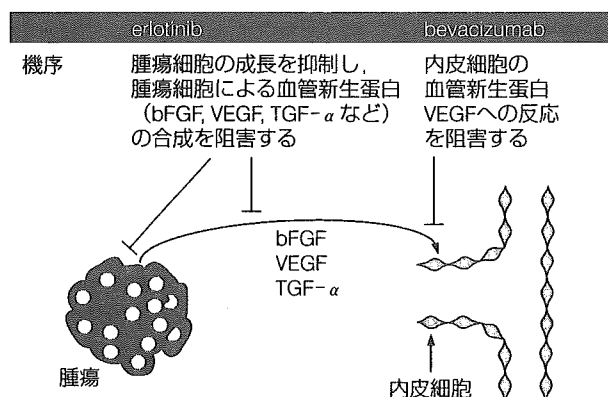
め、より少ない毒性で抗腫瘍効果を高める可能性のある大変合理的な考え方である。

併用療法で複数のシグナル伝達経路を阻害することにより、耐性化を防ぎ、相乗効果をもたらすことが期待されており、いくつかの組み合わせについては、細胞株を用いた研究でそれが実証されている¹¹⁾¹⁵⁾。今後は、基礎研究で有望とされる併用療法について、臨床研究で有効性を検証していく必要がある。大規模臨床試験で評価できる治療法は限られているため、真のベネフィットが期待できる治療法を第 I/II 相試験で適切に選別することも重要である。

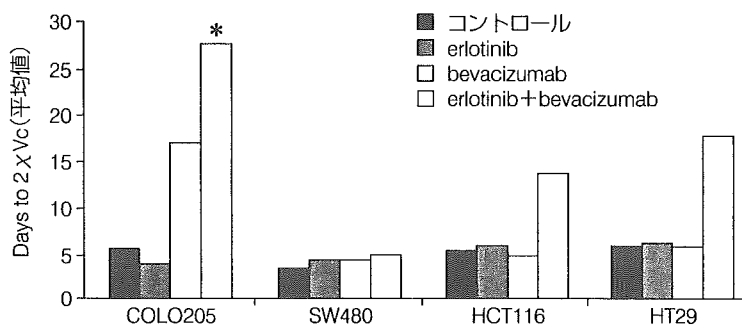
また今後、分子標的治療薬の臨床応用に際しては、腫瘍に発現する標的分子の発現やゲノム情報の解析にもとづく個別化治療の重要性がますます高まると予想される。癌細胞の生物学的特性や各分子標的治療薬の作用機序にもとづいて適切な併用療法が確立し、低リスク高ベネフィットの治療法が一日でも早く臨床応用されることを期待したい。

文 献

- 1) Fukuoka M *et al* : Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **21** : 2237-2246, 2003
- 2) Paez JG *et al* : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304** : 1497-1500, 2004
- 3) Lynch TJ *et al* : Activation mutations in the epidermal growth factor receptor underlying



図② erlotinib と bevacizumab の併用の理論的背景 (Sandler AB *et al*, 2004¹⁰⁾より改変引用)



* >28 days to 2x Vc
Genentech 社 Dr. M. Romero よりデータ提供

図③ erlotinib と bevacizumab の相乗効果 (Sandler AB *et al*, 2004¹⁰⁾より改変引用)

- responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350** : 2129-2139, 2004
- 4) Giaccone G *et al* : Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* **22** : 777-784, 2004
 - 5) Herbst RS *et al* : 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
 - 6) Baselga J *et al* : Combining the anti-EGFR agent gefitinib with chemotherapy in non-small-cell lung cancer : how do we go from INTACT to impact? *J Clin Oncol* **22** : 759-761, 2004
 - 7) Baselga J : Targeting the epidermal growth factor receptor : a clinical reality. *J Clin Oncol* **19** : 41 S-44 S, 2001
 - 8) Normanno N *et al* : Cooperating inhibitory effect of ZD 1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Heceptin) on human breast cancer cell growth. *Ann Oncol* **13** : 65-72, 2002
 - 9) Moulder SL *et al* : A Phase I / II Trial of trastuzumab and gefitinib in patients with Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER 2/neu (ErbB-2). *Clin Breast Cancer* **4** : 142-145, 2003
 - 10) Sandler AB *et al* : Phase I / II trial evaluating the anti-VEGF Mab bevacizumab in combination with erlotinib, a HER 1/EGFR-TK inhibitor, for patients with recurrent non-small cell lung cancer. (abstract No. 2000) *ASCO* : 2004
 - 11) Jung YD *et al* : Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* **38** : 1133-1140, 2002
 - 12) Mauer AM *et al* : Phase I study of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, erlotinib, and vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, bevacizumab, in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). (abstract No. 5539) *ASCO* : 2004
 - 13) Hainsworth JD *et al* : Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal carcinoma (RCC). (abstract No. 4502) *ASCO* : 2004
 - 14) Dickler M, *et al* : Phase II trial of erlotinib (OSI-774), an epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor, and bevacizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF), in patients with metastatic breast cancer. (abstract No. 2001) *ASCO* : 2004
 - 15) Ciardiello F *et al* : Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy : understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer* **39** : 1348-1354, 2003

わが国の大規模臨床試験FACSの成績から

大江裕一郎

国立がんセンター中央病院肺内科

はじめに

遠隔転移もしくは胸水・心嚢水などを有する非小細胞肺癌に対する標準的治療は化学療法であり、プラチナ製剤と1990年代に開発された第3世代抗癌薬との2剤併用が標準的な化学療法レジメンと考えられている。しかし、プラチナ製剤と第3世代抗癌薬の2剤併用同士の比較では大きな差は認められず、毒性の違いを勘案して化学療法レジメンを選択することが推奨されている。

欧米では1990年代後半までにプラチナ製剤と第3世代抗癌薬の2剤併用療法同士を比較する第III相試験が数多く実施されている¹⁻⁴⁾。一方、わが国ではイリノテカン、ドセタキセルは比較的早い時期に市販されたものの、パクリタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビンの非小細胞癌に対する承認が得られたのは1999年になってからである。わが国で抗悪性腫瘍薬は第II相試験の結果に基づいて承認され、市販後に第III相試験を実施することが製薬企業に課せられている。欧米に遅れること数年、1999年のほぼ同時期にようやく非小細胞癌に対する上記の標準的治療薬3剤が承認され、これらの第III相試験を実施することが必要となった。しかし、ほぼ同時に非小細胞癌を対象に第III相試験を3つも実施することは不可能であり、無理に実施したとしても臨床試験の質に問題が生じることが強く懸念された。そこで製薬企業3社と研究者サイドが協議の結果、4群の第III相試験(FACS: Four-Arm Cooperative Study)が実施された⁵⁾。

FACSの概要

FACSではIV期もしくは胸水などを有するIIIB期の非小細胞癌を対象に、図1に示す用法・用量でシスプラチン＋イリノテカン(IP)を標準治療として、この試験の試験治療である

カルボプラチン＋パクリタキセル(TC)、シスプラチン＋ゲムシタビン(GP)、シスプラチン＋ビノレルビン(NP)を比較した。わが国で開発されたイリノテカンが標準治療として採用されているが、FACSはイリノテカンを含む治療をプラチナ製剤と第3世代抗癌薬の併用と比較した唯一の第III相試験である。

主要エンドポイントは生存とし、標準治療であるIPに対して、TC、GP、NPがそれぞれ1年生存率で10%以上劣らないことを証明する非劣性試験のデザインで試験が実施された。当初の登録予定期間は3年であったが、登録が順調に進み、2000年10月から2002年6月に合計602例が全国の44施設より登録された。登録された602例中、592例で毒性の評価が可能であり、有効性の評価が可能であった症例は581例であった(表1)。

有効性の結果は表2のとおりであった。奏効率、生存期間、無

図1 FACSの試験デザイン⁵⁾

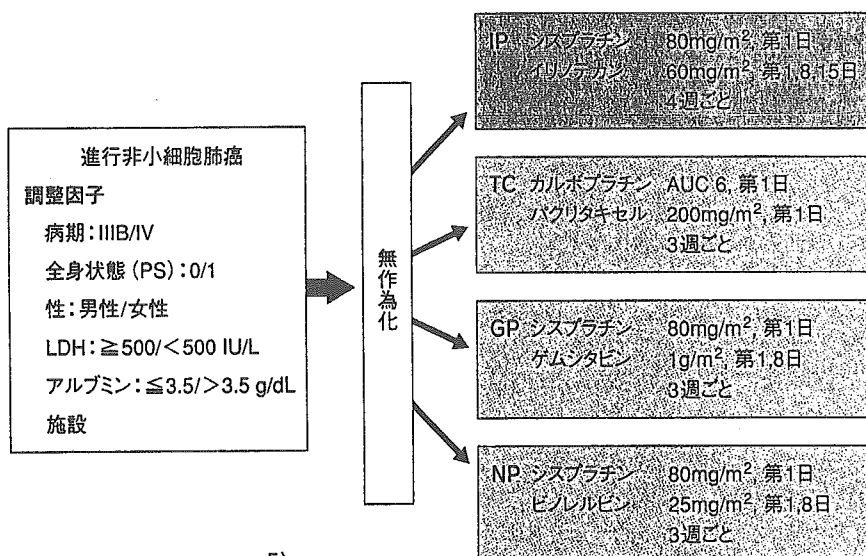


表1 毒性評価可能症例⁵⁾

	IP	TC	GP	NP
毒性評価可能症例数	147	148	151	146
性(男性/女性)	99/48	102/46	103/48	102/44
年齢中央値(範囲)	62(30~74)	63(33~74)	61(34~74)	61(28~74)
全身状態:PS(0/1)	45/102	45/103	48/103	46/100
病期(IIIB/IV)	32/115	29/118	31/118	26/110
組織*				
Ad	122	107	109	110
Sq	16	31	31	29
その他	9	10	9	7
LDH(IU/L): ≥500/<500	19/128	22/126	21/130	18/128
アルブミン(g/dL): ≤3.5/>3.5	39/108	35/113	34/117	38/108

* χ^2 検定により、TCとIPの比較で $p<0.05$

増悪生存期間ともに標準治療であるIPと試験治療であるTC、GP、NPの間に有意差は認められなかった。しかし、本試験の仮説である非劣性はTC、GP、NPのいずれでも証明できなかった。

毒性に関しては、IPと比較してTCでは脱毛、神経障害が多く、貧血、嘔吐、下痢が少なく、GPでは血小板減少が多く、好中球減少、発熱性好中球減少、下痢、倦怠感、脱毛が少なく、NPでは血小板減少、嘔吐、下痢、倦怠感、脱毛が少なかった。また、QOLの身体的領域(physical domain)は試験治療群で良好であった。

FACSの解釈

本試験の結果では、有効性に関する項目で標準治療のIPと試験治療TC、GP、NPの間に有意差は認められていない。しかし、この結果

をもってTC、GP、NPとIPの有効性が同等と考えるのは誤りである。なぜならば、統計学的に有意差がないことは、同等であることとは異なるからである。先にも述べたように、本試験は非劣性のデザインで実施され、残念ながら仮説とした非劣性は証明できなかった。つまりTC、GP、NPともにIPと比較して1年生存率が10%以上劣る可能性が否定できなかったのである。

表2 有効性の結果⁵⁾

	IP	TC	GP	NP
生存期間中央値:MST(月)	14.2	12.3	14.8	11.4
1年生存率(%)	59	51	60	48
無増悪生存期間:TTP(月)	4.7	4.5	4.0	4.1
奏効率(%)	31	32	30	33

COLUMN

ゲフィチニブ(イレッサ®)の評価と課題



中川和彦

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

新しい抗癌薬への期待

進行非小細胞肺癌の標準的治療として、シスプラチンなどのプラチナ製剤と、1990年代に臨床導入されたバクリタキセルなどの細胞傷害性薬剤による、2剤併用療法が行われてきましたが、これによる延命効果はただか1~2ヵ月です。癌細胞株に対する薬剤の細胞増殖抑制効果を指標とする従来の抗癌薬開発では、この状況を打破するのは困難と考えられました。これに対して分子標的薬は、細胞の癌化や癌細胞の悪性化に関与する生物学的因子を標的とする点で、全く新しいコンセプトに基づく薬剤であり、大きな期待がもたれました。

EGF(上皮増殖因子)受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害するゲフィチニブ(イレッサ®)は、基礎研究段階では細胞株に

よって効果に著しい差がみられ、その理由は明確ではありませんでしたが、とにかく著効を奏する細胞株があったことから、試験が行われました。臨床第I相試験では投与量が200 mgを超えた時点から腫瘍縮小が認められはじめ、非小細胞肺癌23例中5例で短期間のうちに劇的な腫瘍縮小効果が得られました。この5例はすべて肺腺癌で、そのうちの4例が女性でした。

IDEAL 1と命名されたわが国を含む大規模な国際共同臨床第II相試験では、全体的な有効率は20%でしたが、注目すべきことに東洋人での有効率が約30%と高い数値を示しました。また、多変量解析では腺癌、女性で高い有効率が得られました。その後のIDEAL 2の試験結果などからは、非喫煙者で有効率が高いこともわかりました。このような患者背景の偏りとゲフィチニブの標的分子(EGF受容体)の関

係は不明なままでしたが、全体でも20%の有効率は既治療非小細胞肺癌の治療成績としては画期的と思われたので、厚労省は2002年7月にゲフィチニブの製造と販売を承認することになったのです。

有効例と副作用例の背景

日本における市販後の臨床的有効性はほぼ期待どおりでした。日本で実施されたほとんどの臨床試験において、非小細胞肺癌全体では30%、女性の肺腺癌では50%を超える奏効率を示しています。当初は骨髄抑制も少なく、皮膚障害や肝機能障害なども投与法変更・一時的な休薬により副作用をコントロールすることが期待されたので、投与量に注意すれば全体として副作用はほとんど問題にならないと予想されました。ところが、治験と市販前の先行使用において、間質性肺炎の合併が何例か確認され、しかも通常の間質性肺炎に比べてステロイド薬が効き難く、亡くられる例を経験するに至りました。われわれは最初の発売記念講演会でも自験例を報告し、注意を呼びかけました。しかし、前評判が高かったためにきわめて短期間に多くの患者に使用され、結果的に間質性肺炎による死亡例が増えてしまったのは残念なことです。

非劣性試験の場合、非劣性が証明され、さらに毒性、QOL、投与の簡便性などなんらかのメリットが試験治療に認められれば、標準治療よりも試験治療が優れていると判断される。しかし、非劣性が証明されなかった場合には、他の項目が試験治療でいかに勝っていても、試験治療が優れているとは判断されない。したがって、本試験の結果からは試験治療であるTC、GP、NPが本試験の標準治療IPより有用であるとは結論されない。

それでは、今後TC、GP、NPを臨床で用いることは誤りであろうか？ 一般臨床での治療の選択は臨床試験すべての結果を勘案して決定されるべきであり、当然TC、GP、NPともに世界的な標準治療であることに変わりはない。

おわりに

「最善の治療法」がすべての患者にとって同一のものとは限ら

ない。他の臨床試験の結果なども勘案すると、FACSで用いられたIP、TC、GP、NPともに標準的に非小細胞肺癌に使用しう治療法である。FACSで使用された投与量・スケジュールは海外の報告とは若干異なるものの、日本人に対する標準的な用法・用量と考えられる。IP、TC、GP、NPは有効性では大きな違いはないものの、毒性に関してはそれぞれの特徴があり、患者の全身状態、合併症や希望などから、個々の患者に対する「最善の治療法」を選択するのが妥当である。

NW

文献

- 1) Kelly K, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8.
- 2) Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-8.
- 3) Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 4285-91.
- 4) Fossella F, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24.
- 5) Kubota K, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 618s.

厚労省は2002年10月に緊急安全性情報を出しました。しかしその時点で副作用に関する情報はきわめて少なかったため、西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG)では同年9月から12月までの投与例に関する調査を行いました。1976例の背景を解析した結果、副作用としての急性肺障害・間質性肺炎の危険因子は男性、喫煙者、特発性間質性肺炎・肺線維症であり、予後不良因子は男性、PS 2以上、投与2週以内発症であることがわかりました。これらの情報に基づき、日本肺癌学会では実地医療と臨床試験での使用に関するガイドラインを作成し、投与開始後2週間は入院による厳重な観察を、さらに4週間は入院またはそれに準ずる管理下での観察を勧告することになったのです。

なぜ、ゲフィチニブが特定の患者集団に高い奏効率を示すのかについては、全くの謎だったのですが、2004年4月、EGF受容体遺伝子変異を有する症例が本剤に高い感受性を示すこと、またその遺伝子変異が東洋人、女性、肺腺癌例、非喫煙者に多いことが報告されました。これによって、ゲフィチニブの標的分子がEGF受容体であることが、初めて確実となったわけです。

予後改善効果は証明できるか

しかし、ゲフィチニブを初回治療における標準的化学療法と同時併用したINTACT-1やINTACT-2、ゲフィチニブと同様EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるerlotinib(Tarceva®)を同様に同時併用したTALENT試験やTRIBUTE試験では、プラセボ群と比較していずれも有意な延命効果は認められませんでした。二次または三次治療の非小細胞肺癌を対象としてゲフィチニブ治療群とプラセボ群を比較したISEL試験では、全体としての延命効果は示されなかったものの、そのサブセット解析によると、東洋人や非喫煙者では有意な延命効果が示唆されました。また、erlotinibによる同様の試験(BR21)においてはerlotinib治療群がプラセボ群に比較して有意な延命効果を認めたことから、これらEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬は非小細胞肺癌、とりわけアジア人女性の肺腺癌で非喫煙者に有効な治療薬であると結論できます。

ゲフィチニブをどのような患者に投与すべきかについては議論のあるところですが、臨床的な背景因子で十分だという意見や、いやEGF受容体の遺伝子変異を有する患

者に投与すべきとの意見もあります。この疑問に答える第一歩として、現在WJTOGではEGF受容体遺伝子を事前に検査し、変異を有する患者のみを対象とするプロスペクティブな試験を実施しています。

その他の分子標的薬

ゲフィチニブの予後改善効果は未だ証明されていませんが、従来の細胞傷害性の抗癌薬とは異なる作用機序をもち、非小細胞肺癌の腫瘍を縮小させる効果がはるかに強いことは事実です。今後多くの分子標的薬が開発され、臨床で使われることが予想されます。例えば、VEGF(血管内皮増殖因子)の抗体で、血管新生を阻害するbevacizumab(Avastin®)が、プラチナ製剤を基本とした化学療法(パクリタキセルとカルボプラチン)との併用により、進行性非小細胞肺癌患者の生存期間を延長したという報告もあります。

腎癌に対する有効性が確認された分子標的薬の中には、VEGFR、PDGFR、そのほかいくつかの分子を同時に標的とするものがあり(sorafenib, mTOR阻害薬など)、これらは非小細胞肺癌にも有効であることが予想され、おいに期待されています。

NW

疫学

発見

診断

治療

非小細胞肺癌

進行非小細胞肺癌の化学療法

はじめに

わが国において肺がんの死亡者数は年間約5万5千人を占め、男性では死因の第1位、女性では第3位となっている。肺がんの約8割が非小細胞肺癌で、さらにその1/3の患者は胸水貯留や遠隔転移を有する進行非小細胞肺癌に分類される。肺がんは男女共に今後も罹患者数の増加が予想される悪性腫瘍で、2015年には年間の罹患者数は13万人を超えると予想されている¹⁾。

Cisplatin 登場前の1970年代には進行非小細胞肺癌に対してCA療法（cyclophosphamide, doxorubicin）やCAMP療法（cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, procarbazine）といったcisplatinを含まない併用化学療法が行われていたが、1980年代にcisplatinが登場することによって進行非小細胞肺癌に対する化学療法は大きく進歩した^{2,3)}。その後、Best Supportive Care（BSC）と化学療法との比較試験が複数施行され、化学療法が有意に生存期間を延長することが示された^{3~7)}。

1990年代に入ると、新規抗がん剤もしくは第3世代抗がん剤といわれる薬剤が開発された。わが国でもirinotecan, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, amrubicin, S-1が相次いで臨床応用されている。第3世代抗がん剤の登場によってさらに多種の組み合わせでの多剤併用療法が可能となり、現在も大規模な臨床試験が世界各国で行われている。しかしながら、依然として満足できる効果には至らず、進行非小細胞肺癌における化学療法の目的は症状緩和と延命に留まっている。

その一方で、数多くの抗がん剤の中から個々の患者の臨床像に合わせた治療法が選択できるようになった。治療方針の決定にあたっては病期や病理組織像、年齢、Performance Status、合併症など患者の臨床像を十分に把握した上で、科学的根拠に基づいた抗がん剤を選択しなくてはならない。

本稿では進行非小細胞肺癌に対する現在の標準的化学療法について概説したい。

①…初回化学療法

1 || Best Supportive Care (BSC) vs 第3世代抗がん剤単剤使用

BSCと化学療法で生存期間、奏効率を比較したメタアナリシスの結果では、プラチナ製剤登場前の抗がん剤の延命効果は明らかではなかったが、cisplatinといわれる旧薬の併用による化学療法のわずかな延命効果が証明された³⁾。1990年代に入り第3世代抗がん剤が使用されるようになると、BSCより抗がん剤使用群で生存期間が有意に延長することが複数の臨床試験で示された。第3世代抗がん剤単剤とBSCの比較試験が複数行われ、化学療法施行群の方がBSCに比べて有意に生存期間を延長することが現在の共通認識となっている^{4~11)}（表1）。

2 || Cisplatin 単剤 vs Cisplatin + 第3世代抗がん剤

第3世代抗がん剤は1990年代に開発された薬剤であり、1980年代以前の薬剤とは異なる作用機序を持

表1 第3世代抗がん剤の延命効果

報告者	化学療法	症例数	奏効率	MST
ELVIS ⁴⁾	BSC	75	—	21 wk (P=0.03)
	VNR	74	19.7%	28 wk
Shepherd ⁵⁾	BSC	100	—	4.6 m (P=0.047)
	DTX	103	7.1%	7.0 m
Ranson ⁶⁾	BSC	78	—	4.6 m (P=0.037)
	PTX	79	16%	6.8 m
Anderson ⁷⁾	BSC	150	—	5.0 m (P=0.84)
	GEM	150	19%	5.7 m
Wozniak ⁸⁾	CDDP	209	12% (P=.0002)	6 m (P=0.0018)
	CDDP+VNR	206	26%	8 m
Gatzemeier ⁹⁾	CDDP (100 mg/m ²)	207	17% (P=0.028)	8.1 m (P=0.862)
	CDDP (80 mg/m ²) + PTX	207	26%	8.6 m
Sander ¹⁰⁾	CDDP	262	11.1% (P<.0001)	7.6% (P=0.0013)
	CDDP+GEM	260	30.4%	9.1 m
Von Pawel ¹¹⁾	CDDP	219	13.7% (P<.001)	27.7 wk (P=0.0078)
	CDDP+TPZ	219	27.5%	34.6 wk

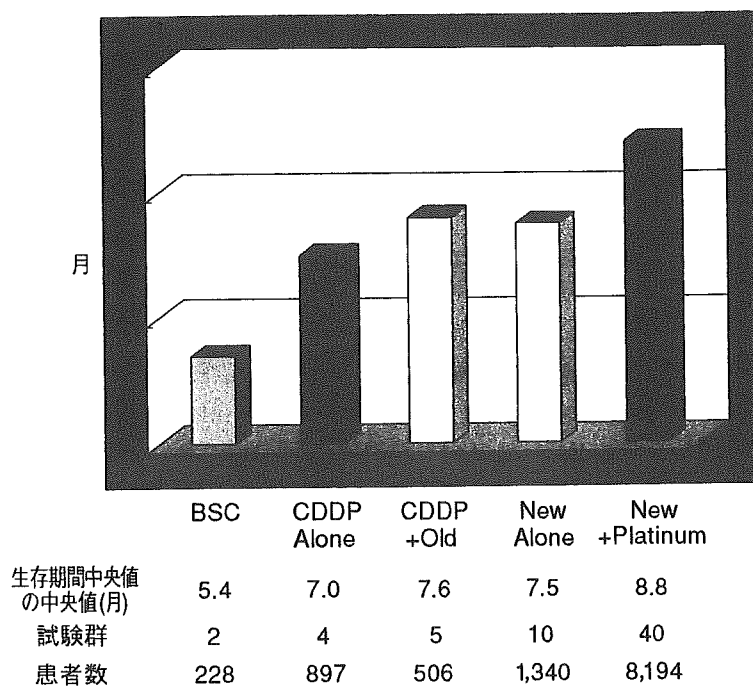


図1 第Ⅲ相試験での生存期間中央値

つものが多い。具体的には Paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, tirapazamine などのことを指し、第3世代抗がん剤は単剤でも vindesine や etoposide などの第2世代抗がん剤と cisplatin の併用とはほぼ同等の効果を有している（図1）。

SWOG で実施された cisplatin+vinorelbine と cisplatin 単剤の比較試験では cisplatin と vinorelbine 併用群における血液毒性は cisplatin 単剤より高かったが、無増悪生存期間中央値は2カ月長く（4カ月 vs 2カ月）、生存期間中央値においても2カ月長い（8カ月 vs 6カ月）結果となり、わずかな差ではあるが明らかに2剤併用で良好な結果となっている⁸⁾。一方で cisplatin+gemcitabine と cisplatin 単剤の比較試験も行われ、cisplatin 単剤より cisplatin+gemcitabine 併用の方が奏効率（30% vs 11%）、生存期間（9.1カ月 vs

7.6 カ月)ともに良好であった¹⁰⁾。

これらの比較試験の結果 1990 年代後半以降は、プラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法が非小細胞肺癌の標準療法と考えられている。

3 || 2 剤 vs 3 剤

2 剤併用と 3 剤併用の比較試験も複数行われ、2004 年に報告されたメタアナリシスでは、1980 年から 2003 年の間に施行された 57 試験について解析している¹²⁾。単剤 vs 2 剤併用、2 剤併用 vs 3 剤併用で奏効率、生存期間、毒性に関して解析されており、3 剤併用は 2 剤併用、単剤より高い奏効率を示した。しかし生存期間では単剤よりも 2 剤併用で延長がみられるものの、2 剤併用と 3 剤併用では有意な差は認められず、毒性は 2 剤より 3 剤で増強していた。生存期間と毒性のバランスを考慮すると 2 剤併用療法が現在の標準治療として適当であると結論されている¹²⁾。

4 || 投与コース数

わが国では明確な腫瘍縮小効果が認められない場合には初回化学療法を 2~3 コースで終了もしくは変更することが多いが、欧米では SD であれば治療を継続することが多いようである。初回化学療法を何コースまで継続すべきかを検討した試験は多くないが、Smith らは cisplatin+mitomycin+vinblastin を 3 コースと 6 コースで比較し、Socinski らは carboplatin+paclitaxel を 4 コースで終了する群と PD となるまで継続する群での比較を行っている^{13,14)}。いずれの報告も化学療法を 3 コースもしくは 4 コース以上継続することの有用性は認められないとの結論であった。また、初回化学療法後に paclitaxel もしくは vinorelbine を用いた維持化学療法の有用性も認められていない。したがってプラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用化学療法を 3~4 コース実施するのが現在の非小細胞肺癌に対する標準的な初回化学療法である。

5 || Cisplatin vs Carboplatin

Carboplatin は cisplatin の誘導体であり、単剤では非小細胞肺癌に対して約 10%の奏効率を有し、cisplatin と比較して腎毒性や消化器毒性が低いことが特徴である。

EORTC が etoposide と併用して cisplatin と carboplatin を比較する大規模無作為化試験を行って以来、cisplatin と carboplatin を比較する試験が複数報告されてきた。EORTC の試験では、奏効率は cisplatin で 27%, carboplatin で 16%と cisplatin の方が高かったが、生存期間中央値ではそれぞれ 30 週と 27 週とほとんど変わらない結果となった。嘔気、腎毒性は cisplatin が強く、血小板減少は carboplatin が強かった¹⁵⁾。

2004 年に cisplatin と carboplatin の比較試験のメタアナリシスが JCO に報告された¹⁶⁾。過去 13 回の ASCO の abstracts と PubMed より検索された全 2,948 患者、8 トライアルを解析したものである。奏効率は cisplatin の方が carboplatin より有意に高かったが、生存期間では両者に有意差は認められなかった (hazard ratio=1.050; 95%CI, 0.907 to 1.216; P=0.515)。さらに毒性の点でもやはり血小板減少以外の項目は cisplatin に強く出る傾向にあった。しかし、第 3 世代抗がん剤に cisplatin もしくは carboplatin を併用した比較試験に限った解析では、奏効率、生存期間ともに cisplatin が勝っていた (hazard ratio=1.106; 95%CI, 1.005 to 1.218; P=0.039)^{16~21)}。Cisplatin と carboplatin では cisplatin の延命効果が若干強いようではあるが、その違いはごくわずかである。腫瘍縮小もしくは緩和目的で行うⅣ期非小細胞肺癌の治療には、毒性や利便性を考慮して carboplatin が選択されることも許容されるが、治癒を狙うⅢ期非小細胞肺癌を対象とした放射線併用療法では cisplatin を使用するべきとの意見も多い (表 2)。

6 || 新薬 vs 旧薬

フランスで行われた cisplatin+vindesine と cisplatin+vinorelbine, vinorelbine 単剤の三者を比較する第Ⅲ相試験では、第 3 世代抗がん剤を使用した cisplatin+vinorelbine 群が奏効率、生存期間ともに良好な傾

表2 CDDP と CBDCA の比較

報告者	化学療法	症例数	奏効率	MST
Schiller ¹⁷⁾	CDDP+PTX (24 h : 135 mg/m ²)	303	21%	7.8 m
	CBDCA+PTX (3 h : 225 mg/m ²)	299	NS 17%	NS 8.1 m
Rosell ¹⁸⁾	CDDP+PTX	302	28% P=0.45	9.8 m P=0.019
	CBDCA+PTX	306	25%	8.2 m
Fossella ¹⁹⁾	CDDP+DTX	408	31.6% NR	11.3 m NR
	CBDCA+DTX	406	23.9%	9.4 m
Mazzanti ²⁰⁾	CDDP+GEM	62	41.9% P=0.29	10.4 m P=0.39
	CBDCA+GEM	58	31.0%	10.8 m
Zatloukal ²¹⁾	CDDP+GEM	87	41% P=0.09	8.75 m P=0.90
	CBDCA+GEM	89	29%	7.97 m

NS : 有意差なし, NR : 報告なし

向であった²²⁾。新しい抗がん剤が次々と開発され臨床応用されていく中で、この試験の結果に基づきヨーロッパ圏では cisplatin と vinorelbine の併用療法が標準治療として用いられるようになった。一方、米国では ECOG で、cisplatin+paclitaxel と cisplatin+etoposide の比較試験が行われた。これまでに用いられてきた cisplatin+etoposide 療法に比べて cisplatin+paclitaxel 群の方が奏効率、生存期間ともに良好な傾向であった²³⁾。わが国で実施された cisplatin+vindesine と cisplatin+docetaxel を比較した第Ⅲ相試験の結果では、奏効率、生存期間ともに有意に cisplatin+docetaxel が良好であった²⁴⁾。プラチナ製剤+旧薬（1980年代以前に開発された薬剤）とプラチナ製剤+新薬（第3世代抗がん剤）を比較した臨床試験は数多く実施されているが、統計学的に有意な生存期間延長を示したのはわが国で実施した cisplatin+vindesine と cisplatin+docetaxel を比較した第Ⅲ相試験のみである。しかし、他の試験でもほとんどの試験で、プラチナ製剤+新薬で生存期間が延長する傾向が得られており、メタアナリシスの結果では、プラチナ製剤+新薬で生存期間が有意延長していることが示されている。しかたがって、現在では cisplatin+第3世代抗がん剤の組み合わせが標準治療と考えられている。

7 || プラチナ製剤+第3世代抗がん剤

2002年に報告された ECOG の比較試験では、約1,200例の症例を対象として cisplatin+paclitaxel, cisplatin+gemcitabine, cisplatin+docetaxel, carboplatin+paclitaxel のプラチナ製剤+第3世代抗がん剤の4群を比較している。結論としては、この4群間で奏効率、生存期間共に有意な差は認められなかった²⁵⁾。また、Fossella らの試験では cisplatin+docetaxel が cisplatin+vinorelbine よりも生存期間が延長する傾向 (MST: 11.3 カ月 vs 10.1 カ月, $p=0.044$) が認められたが3群比較の試験であり、検定の多重性を考慮すると有意差とはなっていない¹⁹⁾。したがって、これらの結果から cisplatin+第3世代抗がん剤であればレジメンによる有効性の違いはほとんどなく、ほぼ同等の効果が得られるものと考えられている。

わが国でも602症例を登録してプラチナ製剤と第3世代抗がん剤の2剤併用を比較する4群の第Ⅲ相試験 (FACS) が実施された²⁶⁾。わが国で開発された irinotecan を含む cisplatin+irinotecan を対象群とし、試験群の薬剤として gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine の3剤を使用した。結論としては4群間の奏効率に関していずれの組み合わせでも30~33%でほとんど差はなく、生存期間中央値、1年生存率、病勢進行までの期間でも有意差はみられなかった (表3)。この試験は試験群の1年生存率が対象群の1年生存率より10%以上劣らないことを証明する非劣性デザインで実施された。しかし、3群の試験群いずれもが非劣性を

表 3 FACS の結果 (ASCO 2004)

	cisplatin- irinotecan	carboplatin- paclitaxel	cisplatin- gemcitabine	cisplatin- vinorelbine
症例数	145	145	146	145
生存期間中央値	14.2 月	12.3 月	14.8 月	11.4 月
1 年生存率	59%	51%	60%	48%
病勢進行までの期間	4.7 月	4.5 月	4.0 月	4.1 月
奏効率	31%	32%	30%	33%

証明することはできなかった。毒性に関しては、carboplatin+paclitaxel で脱毛、神経障害が多くみられ、cisplatin+gemcitabine で血小板減少が多くみられた。cisplatin+vinorelbine では血小板減少、消化器症状、脱毛、倦怠感がより少ない結果となった。また QOL 調査では対象群であった cisplatin+irinotecan で身体領域の QOL が下がる結果であったが、この QOL の違いに臨床的な意味があるか否かは議論のあるところである。FACS の結果のみからは非劣性が証明できなかったため今後も cisplatin+irinotecan を標準的治療と考えるのが妥当である。しかし、一般臨床において治療法を選択する場合には、他の第Ⅲ相試験の結果、毒性の特徴、利便性などを勘案する必要がある。したがって、FACS で使用された併用化学療法はいずれもが進行非小細胞肺癌の化学療法として一般臨床で選択し得る治療法である。

8 || プラチナ製剤を含まない第 3 世代抗がん剤併用療法

プラチナ製剤を含まない第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法は、従来のプラチナ製剤との 2 剤併用療法と比較して毒性が低いという点で新たな可能性を広げた²⁷⁾。プラチナ製剤を含まない第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用は奏効率、生存期間でプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法を凌駕するものではないため、PS のよい初回治療患者では第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法は適応にはならないが、合併症などでプラチナ製剤が使用できない症例などの症状緩和目的の使用に期待される²⁸⁾。第 3 世代抗がん剤の一方は比較的毒性の低い gemcitabine が選択されることが多く、gemcitabine+vinorelbine, gemcitabine+docetaxel, gemcitabine+paclitaxel の併用療法とプラチナ製剤併用療法の比較試験が多く行われた。しかし、いずれも生存期間の点でプラチナ製剤併用療法に優ることはなく、標準治療とはなっていない。また、わが国で実施された臨床試験で gemcitabine+docetaxel の治療により高率に間質性肺炎が出現し、2 つの試験が毒性のために中止となっている。原因は不明であるが、わが国では諸外国と比較して間質性肺炎が種々の抗がん剤で高頻度に発生しており注意が必要である。

9 || 高齢者に対する化学療法

非小細胞肺癌と新たに診断される患者のうち 50%以上が 70 歳以上の高齢者といわれている。高齢者を通常の臨床試験に組み入れるべきか否かについては議論があるものの、高齢者を対象とした化学療法の臨床試験は各国で行われている²⁹⁾ (表 4)。ELVIS 試験では、70 歳以上の高齢者を対象に vinorelbine 投与群と BSC と比較し、vinorelbine 投与群で生存期間中央値が 7 週間延びる結果となった (28 週 vs 21 週)⁴⁾。さらに第 3 世代抗がん剤はプラチナ製剤と比較して毒性が低いことから、70 歳以上の高齢者を対象に gemcitabine 単剤と vinorelbine 単剤、gemcitabine+vinorelbine の併用療法の三者を比較した臨床試験が行われた³¹⁾。MILES 試験では、gemcitabine と vinorelbine の併用が、それぞれの単剤使用に比べて奏効率、生存期間ともに有意差を示さなかった³⁰⁾。三者間で Quality of life (QOL) はほとんど同じで、毒性だけが併用療法で強かった。高齢者を対象とした臨床試験の多くは 70 歳以上を対象としており、その中で PS 2 の患者は 18~41%にのぼる。そして、非プラチナ製剤単使用もしくは 2 剤併用療法の奏効率は 15~22%で、生存期間中央値は 18~36 週であった^{32~34)}。

表 4 高齢者に対する非小細胞肺癌の臨床試験

報告者	化 学 療 法	年齢	PS2	Ⅲ期	症例数	奏効率	MST
ELVIS ⁴⁾	None	≥70	24%	28%	78	—	21 wks
	VNR 30 mg/m ² d1, 8 q3 wks		24%	26%	76	20%	28 wks
Gridelli ³⁰⁾	VNR 30 mg/m ² d1, 8 q3 wks	≥70	19%	29%	228	19%	37 wks
	GEM 1,200 mg/m ² d1, 8 q3 wks		18%	30%	224	17%	28 wks
	GEM 1,000 mg/m ² +VNR 25 mg/m ² d1, 8 q3 wks		19%	31%	229	20%	32 wks
Fraci ³¹⁾	VNR 30 mg/m ² d1, 8 q3 wks	≥70	22%	42%	60	15%	18 wks
	GEM 1,200 mg/m ² +VNR 30 mg/m ² d1, 8 q3 wks		27%	40%	60	22%	29 wks
Hainsworth ³²⁾	DTX 36 mg/m ² weekly × 6 q8 wks	≥65	41%	31%	39	18%	5 mo
Ohe ³³⁾	CDDP 25 mg/m ² +DTX 20 mg/m ² d1, 8, 15 q4 wks	≥75	0%	29%	33	52%	15.8 mo (69 wks)

表 5 Pemetrexd と docetaxel の第Ⅲ相試験

薬剤	Pemetrexd	DTX
奏効率 (%)	9.1 (24/264)	8.8 (24/274)
	95%CI (5.9~13.2)	95%CI (5.7~12.8)
1 年生存率 (%)	29.7	29.7
無増悪生存期間中央値 (月)	2.9	2.9
増悪までの期間中央値 (月)	3.4	3.5

わが国で 75 歳以上の高齢者を対象とした weekly 投与による cisplatin+docetaxel の 2 剤併用療法の第Ⅱ相試験が行われた。対象症例は 75 歳以上でかつ PS 0-1 の患者に限定された。奏効率は 52%，生存期間中央値は 69 週（15.8 カ月）で，weekly 投与による cisplatin+docetaxel は高齢者の非小細胞肺癌に有効で安全に投与できるというものであった³⁵⁾。この結果をふまえて 70 歳以上の高齢者で cisplatin の一括投与が難しい症例を対象に weekly の cisplatin+docetaxel と weekly の docetaxel 単剤の第Ⅲ相試験が JCOG で現在進行中（JCOG0207）である。

②…セカンドライン治療

1 || Docetaxel

プラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤の 2 剤併用療法後に再発した例に対するセカンドライン治療としては，docetaxel の単剤使用が標準的である。Shepherd らは，プラチナ製剤での初回治療後に 3 週間毎の docetaxel 投与群と BSC で生存期間，奏効率，毒性，QOL の比較を行った⁵⁾。Docetaxel は 75 mg/m² と 100 mg/m² の異なる投与量で比較された。結果として BSC と比較した場合に docetaxel 75 mg/m² 投与にてセカンドライン治療の有用性が認められた。Paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan といった第 3 世代抗がん剤をセカンドライン治療薬として用いた第Ⅱ相試験が行われたが，第Ⅲ相試験でセカンドライン治療としての有用性が示されたのは docetaxel のみであった。Fossella らは，docetaxel 75 mg/m² と docetaxel 100 mg/m²，そしてコントロール群として vinorelbine もしくは ifosfamide を比較する第Ⅲ相試験を行った³⁴⁾。奏効率は docetaxel 100 mg/m² 投与群が 10.8%であり，docetaxel 75 mg/m² 群の 6.7%と vinorelbine もしくは ifosfamide 群の 0.8%に比べて高いものの，1 年生存率は docetaxel 100 mg/m² 群で