

technology assessment (HTA) など] が複雑に絡み合う中で行わねばならないものである。研究者はこれらをよく理解したうえで、臨床試験の計画・実施・成果公表を行うべきであろう。

文 献

- 1) Eisenhauer EA, et al: Phase I cancer clinical trials. A Practical Guide. Oxford University Press, New York, 2006.
- 2) 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて (平成 22 年 6 月 4 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 0604 第 1 号).
http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf
- 3) 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について (平成 24 年 4 月 2 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 0402 第 1 号. 同日の事務連絡で質疑応答集 (Q & A) も参照のこと).
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120406I0010.pdf>
- 4) 福田治彦, 他 訳: 米国 SWOG に学ぶ がん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして 第 2 版. 医学書院, 東京, 2004.
- 5) 藤原康弘: 特別発言: 日本における医薬品開発と国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案. 腫瘍内科 7 (1): 125-130, 2011.



カラー版

内科学

総編集

門脇 孝 永井良三

編集委員

赤林 朗
小池和彦
藤田敏郎

大内尉義
辻 省次
森屋恭爾

黒川峰夫
長瀬隆英
山本一彦

西村書店

カラー版 内科学

2012年7月24日 初版第1刷発行

総編集	<small>かどわき たかし</small> 門脇 孝	<small>ながいりょうぞう</small> 永井良三	
編集委員	<small>あかばやし あきら</small> 赤林 朗	<small>おおうち やすよし</small> 大内尉義	<small>くろがわ みねお</small> 黒川峰夫
	<small>こいけ かずひこ</small> 小池和彦	<small>つじ しゅうじ</small> 辻 省次	<small>ながせ たかひで</small> 長瀬隆英
	<small>ふじた としろう</small> 藤田敏郎	<small>もりや きょうじ</small> 森屋恭爾	<small>やまもと かずひこ</small> 山本一彦

発行人 西村正徳

発行所 西村書店

東京出版編集部

〒102-0071 東京都千代田区富士見 2-4-6

Tel.03-3239-7671 Fax.03-3239-7622

www.nishimurashoten.co.jp

印刷 三報社印刷株式会社

製本 株式会社難波製本

©2012 西村書店

本書の内容を無断で複製・複製・転載すると、著作権および出版権の侵害となる場合がありますので、ご注意ください。

ISBN978-4-89013-423-6

【対象】4 都道府県の無作為抽出した一般人口2,548人, 12 緩和ケア病棟の遺族513人

共通性が高いQOLの要素			
身体的、心理的 苦痛がないこと	望んだ場所で 過ごすこと	医療スタッフとの 良好な関係	希望をもって 生きること
他者の負担に ならないこと	家族との 良好な関係	自立していること	落ち着いた環境で 過ごすこと
人として尊重 されること	人生を全うした と感じられること		
自然なかたちで 亡くなること	他人に感謝し、心の 準備ができること	役割を果たせること	死を意識しないで 過ごすこと
共通性が低いQOLの要素			
納得するまで 癌と闘うこと	自尊心を保つこと	残された時間を知り、 準備をすること	信仰を持つこと

図 23-2 わが国における終末期の QOL⁴⁾

- 2) 小川朝生ほか編：緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門，医薬ジャーナル社，2009
- 3) 大西秀樹編：サイコオンコロジー 専門医のための精神科臨床リユミエール，中山書店，2009
- 4) Miyashita M et al : Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. Ann Oncol 18:1090-1097, 2007

24 腫瘍を対象とした臨床試験

臨床研究・臨床試験とは

臨床研究とは、「医療における疾病の予防方法，診断方法および治療方法の改善，疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究(医学のみならず，歯学，薬学，看護学，リハビリテーション学，予防医学，健康科学に関する研究も含まれる)であって，人を対象とするもの」をいう。医療の進歩は臨床研究に依存している。一方，臨床研究の実施に際しては，被験者の人間としての尊厳および人権を守ることを忘れてはならない。この倫理規範は世界医師会によるヘルシンキ宣言を基本として，わが国では「臨床研究に関する倫理指針」あるいは「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(省令 GCP)に規定されている。

臨床研究のうち，介入を伴うものを臨床試験と呼ぶ。わが国においては，厚生労働省による製造販売承認審査における資料とするために，省令 GCP を含む薬事法令に従って実施される臨床試験を特に「治験」と呼んでいる。また，承認後に薬事法に基づく再審査制度のなかで実施される臨床試験を特に「製造販売後臨床試験」と呼び，この試験も省令 GCP に従って実施される。治験，製造販売後臨床試験以外の臨床試験については，臨床研究に関する倫理指針に従うことが研究者や医療機関(臨床研究機関)には求められる(図 24-1)。

この倫理指針では，研究者が臨床研究の倫理や方法論に関する教育の受講を義務づけるとともに，臨床試験の実施にあたっては臨床研究機関の長の許可をあらかじめ得ること，また決められたデータベース上であらかじめ臨床試験登録を行ってから試験を開始すること，試験実施中に生じ

た重篤な有害事象(「有害事象」は研究における介入(医薬品投与，医療機器使用，手術，放射線照射など)との因果関係を問わない，あらゆる好ましくないまた意図しない症状，疾病，障害またはその徴候と定義される。介入との因果関係が否定できない有害事象を「副作用」と呼ぶが，臨床試験では有害事象としての把握が重要である)や機器の不具合を臨床研究機関の長にリアルタイムに報告すること，年1回は研究の進捗などを臨床研究機関の長に報告すること，さらには体外診断を目的とした研究を除いて，被験者に生じた健康被害の補償のために，保険その他の必要な措置を講じておくことなどが規定されている。

臨床試験の実施にあたっては，利益相反(conflict of interest: COI) (「シーオーアイ」と呼び，具体的には，外部との経済的な利益関係等によって，公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる，または損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう)への配慮も重要である。

臨床試験の流れと種類

臨床試験は，まず解決したい臨床的課題を目的として明確にしたうえで，研究計画書(プロトコル)や同意説明文書，収集するデータと収集方法，まとめ方を生物統計家，データマネージャー(DM)，臨床研究コーディネーター(CRC)と相談しながらデザイン・作成することからはじまる。さらに，準備段階では，実施体制(研究協力者，検査手順や外部委員会(効果・安全性評価委員会，病理中央判定委員会など))の整備も必要となる。準備の最終段階で，臨床試験登録と倫理審査委員会での審査・承認を経て，実施の段階に移る。実施段階では，インフォームドコンセント，被験者登録，診療のみならず，発生する有害事象への対応，得られる各種データ(画像診断，臨床検査値)の品質チェック(症例報告書やデータベースに正確にカルテの内容が集積されているかを確認する作業(モニタリングと呼ばれる))を DM，CRC の協力のもとでリアルタイムに行うことが必要である。そして，臨床試験の最終段階は，解析と結果の公表である。つまり収集したデータのクリーニングを行ったうえで解析を行い，結果の総括をしたうえで学会や学術論文として公表することで一連の流れは終了する。

表 24-1 一般的な臨床試験

	phase I	phase II	phase III	phase IV
患者数	15~30人	100人未満	一般的に100人~数千	数百人~数千人
目的	<ul style="list-style-type: none"> 安全な用量を見つける 薬剤の投与方法を決める 薬剤が人体にどのように作用するかを観察する 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤や治療法が特定の癌に有効性を持つかどうかを判定する 薬剤や治療法が人体にどのように作用するかをみる 	<ul style="list-style-type: none"> 新しい薬剤や治療法(新しい使い方)を現在の標準治療と比較する 	<ul style="list-style-type: none"> 新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する

phaseの段階ごとに患者数および目的が異なる(文献6を引用)

臨床試験では年齢や臓器機能、全身状態(ECOG(「イーコグ」と呼ぶ))のPS(performance status)について症例選択基準や除外規程で制限を設けて実施されるため、試験結果を日常診療に応用するに際しては、一般化可能性に注意をはらう必要がある。すなわち全身状態の悪い患者(PS 3, 4)、高齢者や合併症のある患者、併用薬の多い患者などへの試験結果の応用は慎重になる必要がある。

第I相試験

製剤の安定性や品質が担保され、非臨床試験成績(薬効薬理試験、毒性試験、動物での薬物動態試験など)が終了してはじめてヒトに試験薬が投与される段階となる。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した試験薬の安全性を検討するのが第I相試験の主な目的である。

高血圧や糖尿病などの薬剤の第I相試験では健常ボランティアが被験者になるが、抗腫瘍薬の第I相試験では標準的治療が無効となった、あるいは標準的治療の存在しない癌患者が対象となる。初回投与量は、マウスに対する10%致死量(LD₁₀値)の1/10量が一般的に使用される。第I相試験では薬物動態学的検討(試験薬の体内での吸収、分布、代謝、排泄に関する諸性質)ならびに薬力学的検討(薬物動態パラメータと毒性出現との関係)を行い、適切な投与量および投与間隔を決めるための参考とする。

第II相試験

主たる目的は特定の癌腫に対する抗腫瘍効果の有無の評

価である。第I相試験により決定された用法・用量に従って、対象とする癌腫における臨床的意義のある治療効果(腫瘍縮小効果(RECIST規準に基づく奏効割合または奏効率)や生存率の上昇、臨床的意義が公知である腫瘍マーカーの変化、QOL(生活の質)の改善など)と安全性について、比較対照群を置かずに(シングルアームで)評価する。例外的に対照群を置くランダム化第II相試験というものもある。治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう、生物統計学的手法に基づいて症例数を設定することが肝要である。

第III相試験

その時点で標準と考えられる治療法と新治療法とを比較することで、よりすぐれた治療法を確立するために行われる臨床試験である。通常は2群比較で行われ、各群に被験者はランダムに割り付けられる。主な評価指標(エンドポイント)は、OS(全生存期間<overall survival>), PFS(無増悪生存期間<progression free survival>)などである。QOLも評価使用として用いられる場合もあるが、解釈や解析が難しくなることが多く、主要な評価指標とされることは少ない。第II相試験同様、症例数や試験期間の設定には生物統計家の参画が必須であり、試験データの品質管理・品質保証を担うデータセンターを設けるとともに、試験の安全かつ倫理的な進捗に試験実施に直接関与しない第三者の専門家によって構成される効果安全性評価委員会(独立データモニタリング委員会とも呼ばれる)による監視も重要である。

【藤原 康弘】

参考文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省): <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>
- 2) 臨床試験の一般指針(ICH E8), 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第380号, 平成10年4月21日: http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf
- 3) Eisenhauer EA et al: Phase I cancer clinical trials: A Practical Guide, Oxford University Press, 2006
- 4) 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて, 厚生労働省医薬品食品局審査管理課長通知 0604第1号, 平成22年6月4日: http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf
- 5) 福田治彦ほか訳: 米国SWOGに学ぶ がん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして 第2版, 医学書院, 2004
- 6) Cancer Clinical Trials: The Basic Workbook (National Cancer Institute): <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/resources/basicworkbook>

シンポジウム 1 ● 臨床試験「がんに対する医師主導臨床試験の現状と展望」

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の現状と課題

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター, JCOG データセンター
福田 治彦

JCOG の現状

JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ) は, 平成 23 年度現在, 国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16~23-A-22 の 7 つの研究班を中心とする多施設共同臨床研究グループであり, 厚生労働科学研究費がん臨床研究事業の 28 研究班等も含めて計 37 の研究班の集合体である。研究実施主体である 15 の専門領域別グループに所属する約 550 (診療科) の参加施設 (病院単位では約 180 病院) の研究者集団と, 中央支援機構であるデータセンターと運営事務局, 監視・管理機構である各種委員会からなる (図 1)。平成 24 年度から皮膚腫瘍グループを新設し, 白血病と小児がんを除くすべての成人固形がんに対する多施設共同臨床試験の実施が可能となる。実施試験数は, 患者登録中が約 35, 追跡中が 20 強, 準備中が 10 強で, 年間患者登録総数は約 2,700 である。グループ別では, 胃がんグループ 789, 大腸がんグループ 587 の 2 グループで約半数を占め, 以下, 肺がん外科グループ, 放射線治療グループと続く。

データセンターと運営事務局は, 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターの 5 名のスタッフと, 国立がん研究センターとの業務委託契約に基づく特定非営利活動法人がん臨床研究機構 (NPO-CORE : Clinical Oncology Research and Education) のスタッフ 35 名の計 40 名が担っている。データセンターはデータマネジメント部門, 統計部門, システム部門, データセンター長室からなり,

運営事務局は研究支援部門と品質保証部門からなる (図 2)。

JCOG 臨床試験のプロセスと委員会機能の関係を図 3 に示す。まず, 各グループが作成する「(プロトコール) コンセプト」がプロトコール審査委員会 (PRC) での予備検討を経て運営委員会で採択されるとプロトコール作成が許可される。「(フル) プロトコール」は研究支援部門のプロトコールコーディネーター/プロトコールマネージャーが研究事務局を支援して作成され, PRC の審査承認を経て完成し, 各施設の倫理審査委員会の承認を得て患者登録が開始される。患者登録中は年 2 回データセンターが作成する「モニタリングレポート」を介して中央モニタリングがなされ, プロトコールに従って作成される中間解析レポート, プロトコール改訂, 有害事象報告は効果・安全性評価委員会 (DSMC) により審査がなされ, 科学性, 倫理性が担保される。並行して, 監査委員会による施設訪問監査, 放射線治療委員会による放射線治療の品質管理, 病理委員会による病理中央診断支援, 画像委員会による効果の中央判定支援等を通じて品質管理と品質保証がなされる。

体制整備の経緯

JCOG におけるこうした研究支援・管理の仕組みは一朝一夕にできたものではなく, 20 数年かけて構築されてきた。以下, 3 つの時期に分けて体制整備の経緯を概説する。

Where Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Has Been and Where JCOG Is Going.

Haruhiko Fukuda : JCOG Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center

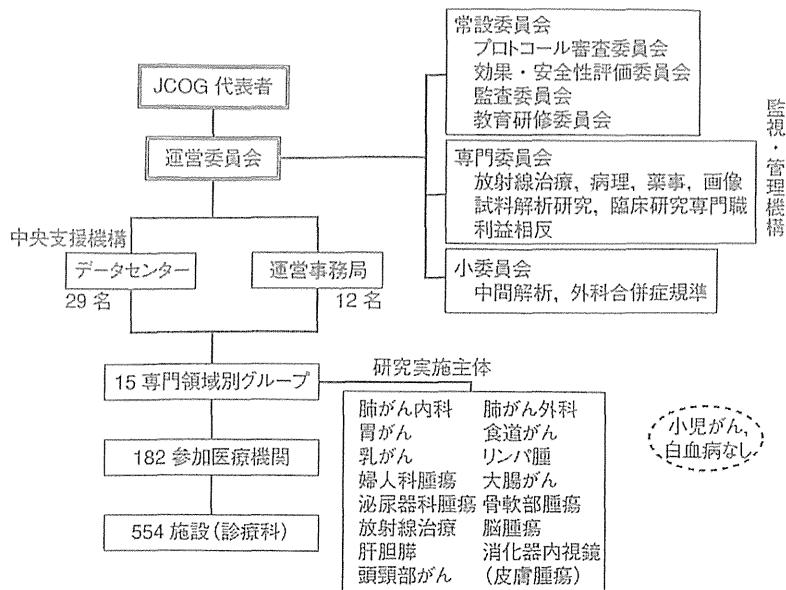


図 1 JCOG の機構

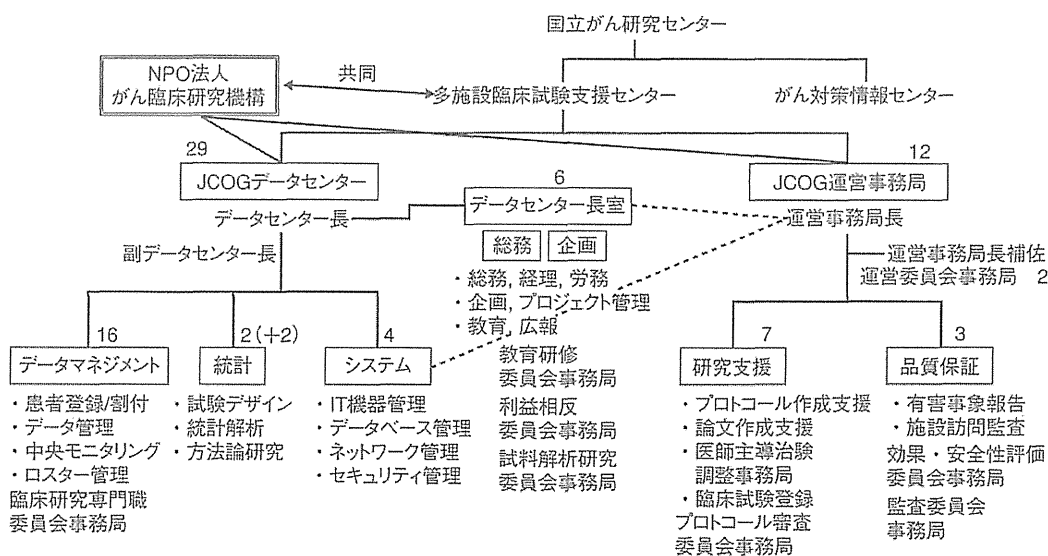


図 2 JCOG 中央支援機構

1) 黎明期 (1985~1995)

1985年にPRCの前身である臨床試験審査委員会と効果・安全性評価委員会が「固形がんの集学的治療の研究」班(下山班)の中に作られ、異なる領域の専門家が相互に審査し合う相互審査(peer review)の体制が始まった。欧米のCooperative Groupにならった組織化を企図して、1990年に下山班による研究組織をJCOGと命名した。1991年には

国立がんセンター中央病院内にJCOG統計センターを設置し、試験データの一元管理と中央患者登録を開始した。1995年から1996年まで、JCOG統計センターは千葉県柏市の国立がんセンター研究所支所(臨床疫学部)に移転していた。

2) 草創期 (1996~2005)

1996年、JCOG統計センターが築地の国立がんセンター研究所(がん情報研究部)に再移転した時か

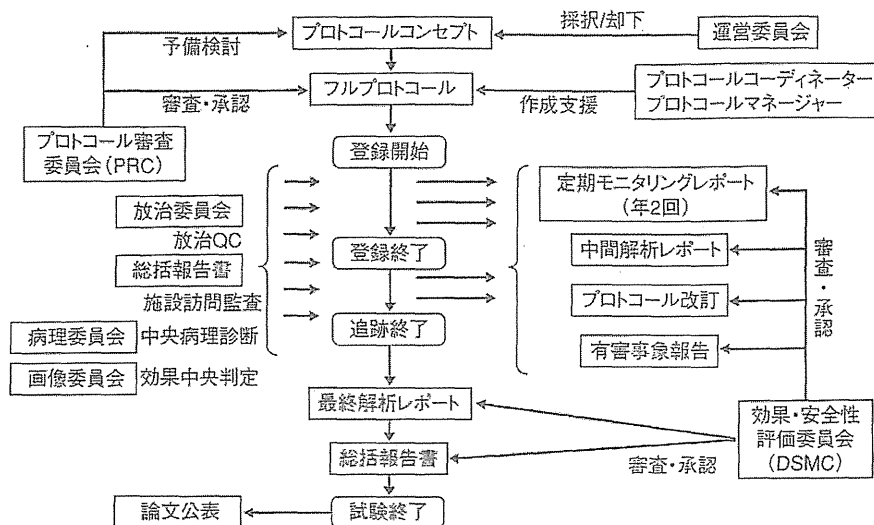


図 3 JCOG 臨床試験のプロセスと委員会の役割

ら筆者が実務管理を命ぜられ、今日に至る体制整備が始まった。未回収の case report form (CRF) の督促やデータの未記入、不明点、不整合についての施設への問い合わせを含む系統的なデータクリーニングや、モニタリングレポートに不適合例やプロトコル逸脱、重篤な有害事象を掲載することで、臨床的な問題点を研究者にフィードバックする品質管理を本格的に開始した。再移転時の常駐スタッフは筆者、リサーチレジデント 1 名、研究費雇用 2 名の計 4 名のみであり、徐々に研究費雇用のスタッフを増やしていった。1997 年にプロトコルコンセプトの審査・採択を開始し、データマネジメントの重要性の認識を広める意図で 1998 年には「JCOG データセンター」と改称した。2001 年には監査委員会による施設訪問監査と放射線治療委員会による放射線治療の品質管理が開始された。2005 年ころにはデータセンターの機能や委員会の審査体制はおおむね今日の形態になった。

3) 成熟期 (2005~今日)

試験の質 (科学性, 倫理性) を担保する仕組みはひと通り整い、次はスピードと機能拡張が課題となった。2005 年に臨床試験審査委員会と PRC 小委員会を統合して今日の形の PRC とし、若手研究者の育成も企図してプロトコルコンセプトの予備審査を PRC が担うこととした。2006 年、国立がんセンターにがん対策情報センターが設置され、JCOG

データセンターはがん対策情報センター臨床試験・診療支援部の本務となった。同時期に設立した NPO-CORE が日本公定書協会との連携を継承し、そのタイミングで部門の再編成を行いデータセンターと運営事務局に改組した。それまでのプロトコル作成支援に加えて PRC 提出前のコンセプト事前相談をデータセンターが受けるようにするとともに、説明文書の作成支援も開始した。2007 年に JCOG 初の医師主導治験である JCOG0604 と JCOG 初の国際共同試験である JCOG0705 が開始され、2008 年には JCOG 初の国内インターグループ研究である WJOG との JCOG0803/WJOG4307L が始まった。2008 年には部門横断的に標準化が不十分な点を洗い出して改めて標準化の強化を図る「標準化プロジェクト」と、プロトコル作成における遅い要因を分析して迅速化を図る「プロトコル作成迅速化プロジェクト」を立ち上げ、プロトコルマネージャーによる進捗管理と進捗状況の“見える化”, ロードマップの提示, モジュール化による作業の並列化を行った。これらによりコンセプト承認からプロトコル承認まで半年を切る試験も出てきた。

今後の課題

今後の課題としては、試験ごとの支援にとどまらない試験単位を超えた価値の創出の支援が挙げられる。ここ数年、第Ⅲ相試験が次々と完遂したため、

それらの附随研究やデータの二次利用, 統合解析等, 試験終了後の支援業務が増えており, こうした支援業務の効率化も図る必要が出てきている。プロジェクトとしては, ようやく準備が整いつつある JCOG バイオバンクの稼働と安定運用が挙げられる。また, 適応拡大を目的とする試験の支援も大きな課題であり, 高度医療評価制度下で実施する JCOG 試験 2 つ

を現在準備中であり, これらを通じて支援業務の標準化と効率化を実現し, 適応拡大につながる社会的貢献度の大きい試験を多数実施していけるようにしなければならないと考えている。

なお, 本稿の内容は, 独立行政法人 国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16 (主任研究者: 福田治彦) に基づく研究成果によるものである。

特集

進行非小細胞肺癌の薬物治療における「維持療法」をどう考えるのか

維持療法に関する臨床試験 の結果を解釈するうえで 見抜くべきポイント

山中竹春

日本胸部臨床
第71巻10号別刷
克誠堂出版株式会社

維持療法に関する臨床試験の結果を解釈するうえで見抜くべきポイント

山中竹春*

Summary

肺癌の80%以上を占める非小細胞肺癌では診断時にその2/3以上が切除不能な進行期にあり、プラチナ製剤を含む併用療法が標準的な初回治療として行われている。近年は進行期非小細胞肺癌に対する治療戦略として維持療法が注目を集めており、これまでに実施された複数の第Ⅲ相試験の結果が吟味されるようになってきている。本稿では維持療法の臨床試験の結果を解釈するうえで重要になるポイントについて述べてみたい。

Key words▶ 継続維持療法, 切替維持療法, ランダム化臨床試験, 非小細胞肺癌 / continuation maintenance therapy, switch maintenance therapy, randomized clinical trials, non-small cell lung cancer

維持療法とは

非小細胞肺癌における維持療法とは、初回化学療法で完全奏効 (complete response : CR), 部分奏効 (partial response : PR), 病勢安定 (stable disease : SD) のいずれかが認められた患者を対象に、言い換えれば、病勢進行 (progressive disease : PD) が認められなかった患者を対象として、初回化学療法に引き続いて行われる薬物療法のことを指す。維持療法は許容できない毒性が見られない限り、PDを認めるまで継続されることが一般的である。過去には maintenance therapy/sequential therapy/consolidation therapy などさまざまな用語が用いられたが、2009年7月

に米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration : FDA) がペメトレキセドに対して維持療法の適応追加を承認して以来整理がなされ、現在は maintenance therapy という用語で落ち着いている。維持療法の前に実施される初回のプラチナ併用化学療法は導入化学療法 (induction therapy) という位置づけになる。維持療法の第Ⅲ相試験では導入化学療法の前に1次登録を行い、規定数 (4サイクルが多い) の導入化学療法を施行後、2次登録を行ってランダム化する、という実施手順が多い。

維持療法は、導入化学療法の薬剤と交差耐性をもたない別の薬剤を導入化学療法の終了後に使用する切替維持療法 (switch maintenance) と、導入化学療法で用いられた薬剤の

* 国立がん研究センター東病院臨床開発センター生物統計学 (〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1)

一部を導入化学療法終了後も継続する継続維持療法 (continuation maintenance) とに分類される。以下では、切替維持療法と継続維持療法に分けて、これまでの臨床試験の結果を整理する。

切替維持療法

切替維持療法に関する代表的な第Ⅲ相試験を表1に示す。過去の切替維持療法の検証試験において、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) のほか全生存期間 (overall survival : OS) についても優越性を示したのは SATURN 試験および JMEN 試験のみである。SATURN 試験¹⁾では、1次登録された症例のうち4サイクルの導入化学療法後に2次登録してランダム化に進んだのは45%に留まった。SATURN 試験だけに限らないが、維持療法の試験において日常臨床で行われている最大6サイクルではなく、4サイクルと設定しているのは主に症例集積の点を考慮してのことと思われる。SATURN 試験では2群計900例近くを2次登録するために約2,000例に及ぶ1次登録が行われたが、最大6サイクルとするとさらなる1次登録数が必要になってしまうため、この点はやむを得ないであろう。ただし、4サイクル施行後と最大6サイクル施行後では対象が異なってくる可能性がある。たとえば、JMEN 試験²⁾では(1次登録なしで)4サイクルの導入化学療法後に登録が行われ、登録例の90%近くがランダム化されているが、これは見方を変えれば、全身状態 (performance status : PS) 悪化などの理由により、短期間に約10%の割合がランダム化に進めなかったということを表

す。4サイクル施行後の集団と最大6サイクル施行後の集団を比較した場合、脱落数は当然異なってくるため、集団として均質ではなく、したがって、維持療法のインパクトも変わってくる可能性があることには注意が必要である。

SATURN 試験や JMEN 試験で示された OS 延長という結果を解釈する場合には、プラセボ群における後治療に着目する必要がある。プラセボ群の後治療の実施状況を見ると、SATURN 試験においてエルロチニブ (erlotinib : ERLO) を含む EGFR-TKI が投与されたのは21%、JMEN 試験においてペメトレキセド (pemetrexed : PEM) が投与されたのは18%に留まっている。すなわち、2次以降の治療ラインで OS 延長に寄与することが証明済みの薬剤がプラセボ群ではあまり使用されていなかったことになる。初回化学療法に抵抗後の2次治療例を対象とした BR.21 試験において、ERLO はプラセボに比べて OS を有意に延長することが示されている³⁾。また、BR.21 試験ではプラセボ群における増悪後の ERLO 投与はあまり行われていない(7.4%)。したがって、「SATURN 試験は、BR.21 試験の結果を“early second-line”の状況で再現しただけではないのか」という疑問が生じてくる。JMEN 試験についても同様である。

一般に切替維持療法の目的は、2次治療薬として有用な薬剤を早めに投与することにより、初回化学療法後の増悪時に PS 悪化などの理由で2次治療を受けられない患者に対し、その治療機会を積極的に増やすことにある。すなわち、切替維持療法は本質的に“early second-line”の治療法である。この点を考え



表 1 切替維持療法

薬剤	試験名	レジメン	スクリーニング数	ランダム割付数	中位生存 (月)	OS 差 (月)
Erlotinib	SATURN (Cappuzzo et al. ¹⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→ERLO	1949	889	2.5	12
		プラチナ併用 2 剤×4→placebo			2.8	11
	IFCT-GFPC 0502 (Pérol et al. ⁸⁾)	CDDP/GEM×4→ERLO	834 (3 群計)	464 (3 群計)	2.9	14.7
		CDDP/GEM×4→observation			1.9	11.8
	ATLAS (Miller et al. ¹⁹⁾) (Kabbinavar et al. ²⁰⁾)	プラチナ併用 2 剤×4+BEV→erlotinib/ BEV	1160	768	4.8	15.9
	プラチナ併用 2 剤×4+BEV→placebo/ BEV	3.7			13.9	
					(<i>p</i> =0.0012)	(<i>p</i> =0.27)
Gefitinib	WJTOG 0203 (Takeda et al. ⁹⁾)	プラチナ併用 2 剤×3→GEF	598	598	4.6	13.7
		プラチナ併用 2 剤×6			4.3	12.9
	EORTC 08021-ILCP 01/03 (Gaafar et al. ²¹⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→GEF	173	173	4.1	10.9
プラチナ併用 2 剤×4→placebo	2.9	9.4				
	INFORM (Zhang et al. ²²⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→GEF	298	296	4.8	18.7
	プラチナ併用 2 剤×4→placebo	2.6			16.9	
					(<i>p</i> <0.0001)	(<i>p</i> =0.26)
Pemetrexed	JMEN (Ciuleanu et al. ²⁾)	プラチナ併用 2 剤×4→PEM	745	663 (2:1)	4.3	13.4
		プラチナ併用 2 剤×4→placebo			2.6	10.6
					(<i>p</i> <0.0001)	(<i>p</i> =0.01)
Docetaxel	Fidias et al. ⁴⁾)	CDDP/GEM×4→immediate DOC	566	309	5.7	12.3
		CDDP/GEM×4→delayed DOC			2.7	9.7
					(<i>p</i> =0.0001)	(<i>p</i> =0.0853)
Vinorelbine	GCOT (Westeel et al. ²³⁾)	MIC×4→VNR	573	181	5.0	12.3
		MIC×4→observation			3.0	12.3
					(<i>p</i> =0.32)	(<i>p</i> =0.65)

るうえで Fidias らの試験は重要である⁴⁾。Fidias らは導入化学療法としてカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ゲムシタビン (gemcitabine : GEM) を 4 サイクル施行し、その後ただちにドセタキセル (docetaxel : DOC) を投与する切替維持療法群 (Immediate DOC 群) と従来通り増悪が認められてから DOC を投与する 2 次療法群 (Delayed DOC 群) にランダム化した。副次評価項目の PFS では切替維持療法の有意な延長効果が認められており、主要評価項目の OS でも切替維持療法群に改善傾向が観察された (ただし、PFS の比較は見方によっては 2 次治療としての DOC の地位を確立した Shepherd らの結果⁵⁾ を再現しているようなものかもしれない)。OS では中央値 (median survival time : MST) にして約 2~3 カ月の改善 (9.7→12.3 カ月) が得られているが、1 群約 150 例 (2 群約 300 例) の試験なので明らかに検出力不足であろう。Fidias らの試験では切替維持療法群の 95% に DOC が投与されていたのに対し、2 次療法群では原病の進行やそれに伴う症状悪化のため DOC を投与できなかった症例が 37% もいたことから、サブグループ解析として、両群で実際に DOC 投与を受けた集団での OS 比較の結果も報告されているが、同等の OS であった (両群ともに MST は 12.5 カ月であったことが報告されている)。これらの結果から、「初回治療後に DOC が投与できる限りは」投与のタイミングに関わらず、すなわち、切替維持療法でも通常の 2 次療法でも成績は同等であること、しかし、後者の方は DOC 投与に至らない症例が一定割合存在するため、切替維持療法により DOC の治療機会を増やすことで全体の治療成績を底上げで

きる可能性が示唆される。DOC と同様に 2 次治療薬として有用な ERLO についても、Immediate ERLO vs. Delayed ERLO の比較を行ったうえで Immediate ERLO の有効性が示されればよかったが、SATURN 試験のプラセボ群では後治療としての ERLO 投与があまり行われていなかったため、結果的に BR.21 試験の ERLO vs. プラセボの再現のようになってしまった点は残念であった。

無論、SATURN 試験のプラセボ群において、後治療として ERLO が高率で投与されていれば、OS の差は観測されなかった可能性も大いにある。実際、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 変異が判明した症例 (n=40) では PFS に大きな群間差が観察されたが (HR=0.10, 95% CI=0.04-0.25), OS では群間差は観測されていない⁶⁾。EGFR 変異例ではプラセボ群において EGFR-TKI に高率にクロスオーバーしていた。このことから、初回プラチナ併用化学療法を 4 コース施行し増悪確認後に EGFR-TKI を投与した場合と、切替維持療法として 4 コース施行後ただちに EGFR-TKI を投与した場合とでは、同等の OS が得られる可能性がある。EGFR 野生型については報告がないので推測の域を出ないが、プラセボ群における増悪後の EGFR-TKI へのクロスオーバー率は恐らく低く、もしこのクロスオーバーが高率に生じていたとしたら、EGFR 野生型、そして Intention-to-treat 集団での OS に差は見られなかったかもしれない。以上をまとめると、ERLO による切替維持療法は 2 次治療で有用な薬剤を早めに投与することにより、通常の 2 次療法に比べて OS を有意に延長できる可能性があるが、

SATURN 試験ではプラセボ群における増悪後の EGFR-TKI 投与率が低く、その事実を確認するには至らなかった、ということになる。現在、EGFR 野生型を対象として、プラチナ併用化学療法 4 コース施行後の Immediate ERLO *vs.* Delayed ERLO を両群計 600 例超で比較する IUNO 試験⁷⁾が進行中である。切替維持療法のコンセプトの妥当性を十分な症例数をもって検証できる試験として重要である。

切替維持療法で OS に関する優越性を示したその他の試験に PEM を用いた JMEN 試験があるが、こちらの解釈も SATURN 試験と同様である。すなわち、2 次治療で有用な PEM を用いた切替維持療法は OS を延長できる可能性があるが、JMEN 試験ではプラセボ群における増悪後の PEM 投与率が低く、その事実を確認するには至らなかった。切替維持療法は second-line の標準治療薬を早めに投与する“early second-line”をコンセプトとした治療法なので、プラセボ群における増悪後の実薬へのクロスオーバー投与を義務付けたうえで、OS を主要評価項目として評価を行うべきである。

その他の切替維持療法の試験

EGFR-TKI を用いた維持療法に関するその他の重要な試験として IFCT-GFPC 0502 試験がある⁸⁾。これは CDDP+GEM 併用療法を 4 コース施行後、経過観察 *vs.* ERLO 切替維持療法 *vs.* GEM 継続維持療法のいずれかにランダム割付を行い、かつ増悪後の 2 次治療を PEM 単剤に統一して 3 群比較を実施した試験である。1 次登録は 834 例で、2 次登

録として約 150 例ずつが 3 つの各群に割り付けられた。維持療法が治療戦略として検討され始めた早期の段階 (2006 年) に開始され、さらに切替維持療法と継続維持療法を同時に評価した唯一の試験である。ただし、主要評価項目が PFS であったため、必ずしも OS を十分に評価できる症例数ではなかった点 (MST 換算で 3 カ月程度の OS 延長効果を期待するとすれば、1 群約 150 例では厳しい) は残念であった。PFS 中央値については経過観察群 1.9 カ月、切替維持療法群 2.9 カ月、継続維持療法群 3.8 カ月となり、PFS 曲線の比較では有意差が見られた。OS 中央値については経過観察群 11.8 カ月、切替維持療法群 14.7 カ月、継続維持療法群 14.0 カ月であり、SATAURN 試験と同様に、ERLO 切替維持療法群で統計的有意な OS 延長効果が観察されている。継続維持療法群についても統計的有意ではないものの、OS の改善傾向がみられる。経過観察群における増悪後の 2 次治療の実施状況を含めた最終報告が待たれるところである。

EGFR-TKI に関するその他の重要な維持療法の試験として、西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (現・西日本がん研究機構) が実施した WJTOG0203 がある⁹⁾。WJTOG0203 は初回プラチナ併用化学療法を 3 コース施行後、プラチナ併用化学療法を継続する群とゲフィチニブ (gefitinib : GEF) に切り替える群を比較した試験である。登録は 2003 年に開始され、切替維持療法を含んだ第Ⅲ相試験として世界的にみても最も早い時期に計画された試験として評価に値する。ただし、WJTOG0203 は初回治療の開始時点でランダム化を行っているため、純粋に (GEF の) 維持療法を評価し

た試験ではなく、「化学療法→GEF」という治療戦略を問うた試験と考えるべきである。たとえば、化学療法継続群に比べて GEF 切替群が OS を改善した場合、その結果は「化学療法→GEF」という治療ライン全体としての妥当性を示したということであり、導入化学療法を 3 コース終了した時点で同じ化学療法を継続するか GEF に切り替えるべきかの選択問題に厳密には答えてくれない。実際、予定通り 3 コース施行後に GEF が投与された症例は GEF 群全体の 57.7% に留まっており、GEF 群のそれ以外の 43.3% は有害事象や原病増悪などの理由によりそれ以前に後治療が開始されている。これらの治療経過を辿った症例もすべて含んだうえでの OS の成績が「GEF 群の OS」ということになり、その評価を行っている試験である。

継続維持療法

これまでに報告された継続維持療法の代表的な第Ⅲ相試験を表 2 に示す。切替維持療法に比べると試験の数はまだ少ない。継続維持療法については過去に GEM を中心とした検討が行われ、プラチナ製剤+GEM を 4 コース施行後に GEM 継続群と経過観察群を比較した結果が複数報告されている。Brodowicz の試験では PFS の有意な延長は認められたものの、OS の有意な延長を示すことはできなかった¹⁰⁾。しかし、Karnofsky PS>80 ($n=99$; 全体の 41%) に対するサブグループ解析において、GEM 継続群は経過観察群に比べて OS を有意に改善し (MST, GEM 継続群=22.9 カ月, 経過観察群=8.3 カ月)、PS 良好例に属する GEM 継続投与の効果が示唆された。

上述の IFCT-GFPC 0502 試験でも GEM 継続群 vs. 経過観察群が比較されているが、こちらも PFS では有意な延長が認められ、OS については検出力不足のためにわずかに統計的有意とならなかった⁸⁾。IFCT-GFPC0502 試験の ECOG PS=2 の割合は 5% 未満であることが報告されているため、PS 不良例が結果に与える影響は少ない。一方、CBDCA ベースの Belani らの試験では、ECOG PS=2 の占める割合が GEM 継続群 56%、経過観察群 58% と多く、GEM の継続維持療法の効果はまったく見られず、かえって有害なようにさえ思われた¹¹⁾。これらの結果を総合すると、継続維持療法については PS×治療の交互作用が存在し、PS 不良例では実施の意義が乏しい可能性が示唆される。なお、CDDP ベースの Brodowicz らの試験および IFCT-GFPC 0502 試験の PFS 中央値については GEM 継続群 3.6~3.8 カ月、経過観察群 1.9~2.0 カ月、OS 中央値については GEM 継続群 13.0~14.0 カ月、経過観察群 11.0~11.8 カ月であることから、試験間で結果の再現性が高いとの指摘があるが、PS×治療の交互作用を前提にするならば、PS 不良例の割合が異なる 2 つの試験において類似した PFS や OS の差が観察されたのは再現性の点ではむしろおかしく、たまたまの結果であろう。

上述の諸試験は GEM に限定されているが、PS 良好例に対して継続維持療法がもたらす PFS 延長効果は肯定的に示されたと言ってよい。一方、OS 延長を明示的に示した試験は過去に存在しなかったが、ASCO 2012 で PARAMOUNT 試験の OS に関する有意な延長効果が報告され、ようやく継続維持療法に関するエビデンスが得られるようになって

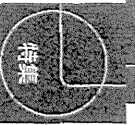


表 2 継続維持療法

薬剤	試験名	レジメン	スクリーニング数	ランダム割付数	PFS 中央値 (月)	OS 中央値 (月)
Paclitaxel	Belani et al. ²⁴⁾	CBDCA/PAC×4→PAC	401	130	8.8	17.3
		CBDCA/PAC×4→observation			6.7	13.8
Gemcitabine	Brodowicz et al. ¹⁰⁾	CDDP/GEM×4→GEM	352	206 (2:1)	3.6	10.2
		CDDP/GEM×4→observation			2.0	8.1
	Belani et al. ¹¹⁾	CBDCA/GEM×4→GEM	519	255	(<i>p</i> <0.001)	(<i>p</i> =0.172)
		CBDCA/GEM×4→observation			3.9	8.0
IFCT-GFPC 0502 (Pérol et al. ⁸⁾)	CDDP/GEM×4→GEM	834 (3 群計)	309	3.8	14.0	
				CDDP/GEM×4→observation	1.9	11.8
Pemetrexed	PARAMOUNT (Paz-Ares et al. ¹²⁾¹³⁾	CDDP/PEM×4→PEM	939	539 (2:1)	(<i>p</i> <0.0001)	(<i>p</i> =0.0865)
		CDDP/PEM×4→placebo			3.9	13.9
	AVAPERL (Barlesi et al. ¹⁶⁾)	CDDP/PEM×4+BEV→PEM/BEV	376	253	2.6	11.0
		CDDP/PEM×4+BEV→placebo/BEV			10.2	—
					(<i>p</i> <0.001)	15.7

た¹²⁾。PARAMOUNT 試験は CDDP+PEM を 4 コース施行後に SD 以上の症例を対象として PEM 継続投与 vs. プラセボを比較した試験で、計 550 例が登録(割り付け比率 2:1)されている。増悪後に 2 次治療が行われた割合は PEM 継続群、経過観察群でそれぞれ 58%、64%であり、また、2 次治療での使用薬剤である DOC, ERLO, GEM の頻度も両群でバランスしていることから、2 次治療が結果に与える影響は限定的であると推測される¹³⁾。

PARAMOUNT 試験の主要評価項目は PFS であり、期待 PFS ハザード比 0.65 の下で検出力 90%を達成するイベント数(238 イベント)が得られる時点を目途に主たる解析が予定された。この解析計画は、まず PFS の検定を有意水準 5%で実施し、PFS の検定が有意となった場合のみ OS の検定に移行し、PFS の検定が有意とならなければ OS の検定は実施しない、というものであった。PFS の検定が有意のときは OS の検定を有意水準 0.01%で実施し、この OS の検定が有意にならなければ(すなわち、 $p \geq 0.0001$ のときは)、期待 OS ハザード比 0.70 の下で検出力 93%を達成するイベント数(390 イベント)が得られる時点を目途に OS の最終解析を実施する。この解析計画の下で試験全体の α エラーは 5%に制御され、PFS と OS の両方に関して検定することに起因した検定の多重性は生じない。このように PFS だけでなく OS についても優越性の検証が可能になっているという点で優れたデザインである。ちなみに切替維持療法で OS の優越性を示した JMEN 試験も同様のデザインであった。SATURN 試験では上述のような入れ子(nested)の検定方式は

採用されておらず、厳密には PFS の検定のみが検証的(confirmatory)である。ただし、SATURN 試験のデザインは別の理由で興味深い。免疫組織化学染色(IHC)による EGFR 陽性を想定レスポナーと考え、全集団での PFS の検定に有意水準 $\alpha=3\%$ 、IHC-EGFR 陽性例での PFS の検定に有意水準 $\alpha=2\%$ が割り振られていた。このように、PFS と OS の検定、さらに分子標的薬であればレスポナーの存在などを念頭において、得られた結果が検証的となるようにデザインを工夫することも行われている。

最近では非扁平上皮癌に対する 1 次治療として PEM が選択されるケースが多くなっている。導入化学療法で使用していた薬剤をそのまま投与し続けることの有用性が第 III 相試験で証明された意義は大きい。この点はベバシズマブ(bevacizumab: BEV)が継続維持療法として使用されている事情とは対照的である。BEV の非小細胞肺癌の適応取得のベースになったのは E4599 試験¹⁴⁾および AVAIL 試験¹⁵⁾であるが、これらの試験は CBDCA/PAC/BEV (または CDDP/GEM/BEV) を 6 サイクル施行後、増悪が認められていなければ BEV の継続投与を行い、このレジメンを CBDCA/PAC (または CDDP/GEM) 単独と比較するというデザインであった。両試験ともにランダム化は導入化学療法時に行われており、「導入化学療法に BEV を上乗せすること」かつ「継続維持療法として BEV を行うこと」の 2 つを 1 パッケージとする治療戦略を評価した試験になっていた。その結果、「導入化学療法に BEV を上乗せすることで OS が有意に延長するのか」、あるいは「導入化学療法に BEV を上乗せし、さらに

BEV 継続維持療法を行うことで OS が有意に延長するのか、両者の区別がつかなくなってしまった。E4599 や AVAIL は維持療法の役割が議論されるきっかけを作った試験であるが、非小細胞肺癌における BEV 継続維持療法の意義は不明瞭なまま、BEV が臨床導入されることになったことは否めない。

同じ PEM に関する継続維持療法の PARAMOUNT 試験と切替維持療法の JMEN 試験を比べると、PARAMOUNT 試験では導入化学療法で CR/PR の得られた患者は SD 例に比べて、逆に JMEN 試験では導入化学療法で SD の得られた患者は CR/PR 例に比べて、維持療法の効果が高い傾向がみられたことから、維持療法を施行する際の考慮点になるとの指摘がある。SATURN 試験でも SD 例の方が効果は高い傾向にあった。しかし、上述したように JMEN や SATURN 試験では 2 次治療の内容が論点であり、仮に 2 次治療として一定割合の PEM や ERLO が使用されていれば、SD 例における有意な OS 延長は見られなかった可能性がある。また、PARAMOUNT 試験で CR/PR 例にみられた維持療法の有意な PFS 延長効果は結局 OS 延長には結びつかなかった¹²⁾。サブグループ解析の結果の解釈にはやはり注意が必要である。

PARAMOUNT 試験に BEV を上乗せした維持療法レジメンを検証しているのが AVAPERL 試験である。OS に関する最終報告は今後を持ち越されているが、すでに PFS では PEM/BEV 併用の BEV 単独に対する有意な延長効果が示されている¹⁶⁾。BEV を上乗せすると導入化学療法 (AVAPERL 試験では CDDP/PEM/BEV 併用療法) 後、維持療法までたどり着ける割合は 10%ほど上昇するこ

と、また、ランダム化後の PFS 曲線の落ち方が PARAMOUNT 試験に比べて緩いことから BEV 投与の有用性を期待する意見があるが、前者の点については BEV を用いる場合は適格条件が厳しくなり、全体的に状態の良い解析対象に向かう傾向があるため、このような患者選択バイアスと BEV の効果を区別することが困難である。さらに維持療法への移行率の高さと維持療法の効果は別問題である。後者の点については AVERPERL 試験でランダム化されたのは両群計 253 例に留まることから、そのような推測が可能なほど Kaplan-Meier 曲線の推定精度は高くないことを指摘しておく。また、副次評価項目である OS については明らかに検出力不足と思われるので、仮に有意差が見られなかった場合、試験の意義は限定的になるであろう。OS を主要評価項目として PEM/BEV 継続維持療法を評価するという点では西日本がん研究機構 (West Japan Oncology Group : WJOG) が実施している WJOG5610L (COMPASS 試験) に期待したい¹⁷⁾。こちらは AVERPERL 試験の CDDP を CBDCA に置き換えたレジメンに関する比較試験であり、期待ハザード比 0.78 を見出すために両群計 620 例のランダム化が予定されている。その他、OS を主要評価項目としている大規模試験に ECOG が実施している E5508 試験がある¹⁸⁾。E5508 は導入化学療法 CBDCA/PAC/BEV で SD 以上の症例を対象として、BEV 単独、PEM 単独、PEM/BEV 併用の 3 つの維持療法を比較した第 III 相試験であり、3 群全体で約 900 例のランダム化が予定されている。同じ症例数を費やすのであれば、導入化学療法を CBDCA/PEM/BEV とし、さらに継続投与なし群を設定し