

第12回世界肺癌学会ハイライト

WCLC200712th World Conference on Lung Cancer
2007年9月2日～6日、韓国、ソウル

Japanese Edition
Oncology
 Timely Topics in Medicine

Expert Opinions

非小細胞肺癌治療の最前線とその進歩**Current Practice and Progress in Treatment of Non Small-Cell Lung Cancer**

Chair

西條 長宏 先生 (国立がんセンター東病院)

Panelists

David R. Gandara (Univ. of California Davis Cancer Center, USA)

久保田 馨 先生 (国立がんセンター東病院)

Jean-Charles Soria (Institute Gustave Roussy, France)



第12回世界肺癌学会の開会式を控えた9月2日、韓国の首都・ソウルにて、日米欧の肺癌治療のエキスパートが集まり、西條長宏先生の司会のもと、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療から切除可能な早期 NSCLC の術後補助療法まで、活

発な討論が行われました。最近の臨床試験の結果に基づいた現時点での標準治療に関するコンセンサスや今後の課題について、NSCLC 治療の最前線を知り尽くしたエキスパートたちのオピニオンを紹介します。

**進行 NSCLC の一次治療における
ベバシズマブの意義****E4599 試験と AVAiL 試験のエビデンスを
いかに考えるか**

西條 長宏先生

西條 本日は、早期から進行 NSCLC 治療の進歩や現時点での課題について、日欧米のエキスパートにお集まりいただき話し合ってみたいと思っております。

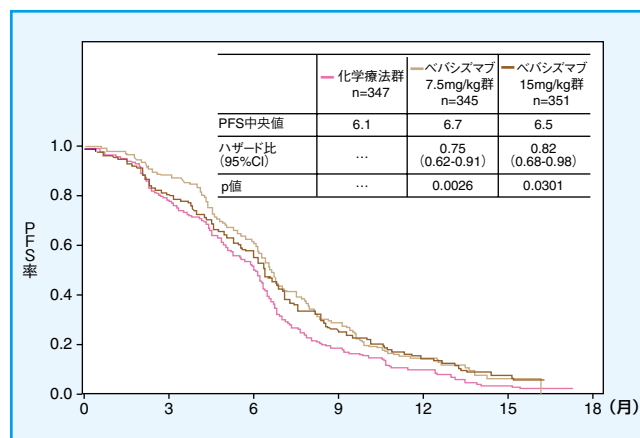
まず、IIIB/IV 期 NSCLC に対する一次治療についてのディスカッションから始めたいと思います。2005年の米

国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて、Alan Sandler らがカルボプラチン+パクリタキセルに VEGF 抗体のベバシズマブの上乗せ効果を示した E4599 試験の結果 (生存期間のハザード比 0.80、 $p=0.013$ 、Sandler A et al. *N Eng J Med* 2006; 355: 2542-2550) を報告し、ECOG では化学療法+ベバシズマブが扁平上皮癌を除く進行 NSCLC の標準治療となりました。さらに、本年の ASCO では、シスプラチン+ゲムシタピンにベバシズマブの上乗せ効果を検証した AVAiL

(Avanstin in Lung Cancer) 試験の結果が示されました。これら2つの臨床試験のデータをもとに、一次治療でのベバシズマブの意義についてご意見を伺いたと思います。

Gandara 米国の多くの専門医も同じ考え方だと思いますが、AVAiL 試験の結果が報告されてから、進行 NSCLC の一次治療におけるベバシズマブの役割が、今まで考えられていたよりも不明確になったと考えています。E4599 試験は、化学療法群よりもベバシズマブを併用した群のほうが、生存期間を有意に延長させることを示した明らかなポジティブ試験でした。しかし一方、AVAiL 試験では、主要評価項目とされた Progression-Free Survival (PFS) の改善は目覚ましいものではなく (図1)、生存

■ 図1 AVAiL 試験：PFS





David R. Gandara 先生

期間に関するデータはなく、ペバシズマブを併用した群で奏効率の改善が認められたのみでした。この試験には、低用量のペバシズマブ7.5mg/kg群と、E4599試験と同様の15mg/kg群の、2つのペバシズマブ群が設定されており、PFSの改善は7.5mg/kg群のほうがやや良好にみえたものの、結局、ペバシズマブの2群間では

PFSには差はほとんどありませんでした。私は、ペバシズマブ7.5mg/kgを用いるのは、まだデータが十分でなく時期尚早であると考えています。インターグループでは、ペバシズマブの術後補助療法の臨床試験を行っていますが、米国のペバシズマブの投与量は15mg/kgとしています。

西條 そうですね。Soria先生は、E4599試験とAVAiL試験について、どのようにお考えですか。

Soria 私も、Gandara先生と同じ意見で、AVAiL試験がE4599試験の結果を裏付けるものとは思いません。AVAiL試験では、PFSの延長の程度は私たちが期待していたほどではありませんでした。これら2つの臨床試験の結果の差は、併用した化学療法を選択に関連している可能性があります。大腸癌に対するペバシズマブの臨床試験でも、FOLFOX（オキサリプラチン+5-FU/LV）療法との併用よりも、IFL（イリノテカン+5-FU/LV）療法との併用のほうが生存期間やPFSの延長が顕著です。ですから、併用する化学療法が変わると、異なる結果をもたらすことがありえます。E4599試験で用いたカルボプラチン+パクリタキセルのほうが、AVAiL試験のシスプラチン+ゲムシタピンよりもペバシズマブとの相性がいいのかもしれませんが。

もう1つ指摘したい点は、AVAiL試験では当初、主要評価項目は生存期間とされていましたが、その後、PFSに修正されました。しかし、CTによる腫瘍径評価については、当初のプロトコール規定のまま、2サイクル毎に評価されることになっており、PFSを正確に評価するには不十分であった可能性があります。PFSの改善効果が十分に得られなかったのはその影響もあったと思います。

西條 久保田先生は、AVAiL試験において、主要評価項目が生存期間からPFSに変更されたことについては、どのようにお考えですか。

久保田 それは、大いに問題のあることだと思います。私は、主要評価項目は途中で変更されてはならないと思います。

西條 日本での肺癌に対するペバシズマブの開発はどのような

状況にありますか。

久保田 現在、E4599試験と同様の小規模な試験を行っており、この試験で日本人患者における有効性と安全性を調べています。化学療法はカルボプラチン+パクリタキセルで、ペバシズマブの投与量は15mg/kgとしています。試験は現在進行中で、まだ結果は分かりません。

AVAiL試験のほうが毒性は低い

西條 AVAiL試験では、有害事象の評価はどのようなものだったのでしょうか。

Soria 有害事象は、ペバシズマブ7.5mg/kg群、15mg/kg群ともに同程度で、どちらの群でも忍容性は高いと思います。Grade 3以上肺出血（咯血）も、7.5mg/kg群で1.5%、15mg/kg群で0.9%、化学療法単独群で0.6%であり、それほど多く認められませんでしたし、ペバシズマブの投与量に相関して発現頻度が高くなることはなかったようです。

久保田 治療関連死に関しても、AVAiL試験では各群間に差はありませんでした。

Gandara AVAiL試験とE4599試験は、有害事象にも相違点がみられました。全体的に、AVAiL試験のほうが有害事象の発現頻度が低く、それはおそらく、併用した化学療法に起因するものと考えられます。例えば、E4599試験では、カルボプラチン+パクリタキセル群（化学療法群）とペバシズマブ併用群を比べると、Grade 4の好中球減少および発熱性好中球減少の頻度は、ペバシズマブ併用群で増加していましたが（表1）、AVAiL試験ではそれらの発現頻度はペバシズマブを併用しても変わりませんでした。

■ 表1 E4599試験：Grade 4の血液毒性

	ペバシズマブ併用群 (n=420)	化学療法群 (n=427)	p値
好中球減少	24%	16.4%	0.006
発熱性好中球減少	3.3% *	1.9%	NS
血小板減少	1.4%	0%	0.01
貧血	0%	0.7%	NS

* 両群ともに発熱性好中球減少による死亡1例を含む



Jean-Charles Soria先生

西條 日本人ではペバシズマブの投与により、何か特定の有害事象は報告されていますか。有害事象の発現頻度は欧米と比べていかがですか。

久保田 今のところ日本人に特別な有害事象はないと思います。発現頻度に関しては、まだデータが揃っていないので分かりません。しかし、ペバシズマブと併用するカルボプラチン+パクリタキセルはE4599試験と同じ投与量を用いていますが、日本人患者では米国人患者に比べて好中球減少と発熱性好中球減少の発現頻度が高いことが示されています。約15%の患者が好中球減少に伴う発熱をきたしており、毒性での懸念事項となっています。

化学療法とペバシズマブの併用は 一次治療の標準治療となるか

Soria 周知のように、ペバシズマブは米国では肺癌に対して承認されています。欧州でもCHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)が、ペバシズマブ15mg/kgおよび7.5mg/kgの両方の投与量で、シスプラチンとの併用療法であれば、どの化学療法と併用してもよいとする承認を与えました。AVAiL試験の現在の結果だけで、このような承認が出されたことは予想外でした。

西條 米国での承認の条件はいかがですか。カルボプラチン+パクリタキセルとの併用に対してのみの承認ですか。

Gandara そうです。保険会社は他の化学療法剤との併用に対しても支払う可能性はありますが、カルボプラチン+パクリタキセルとの併用のみで承認されており、それが正しい姿であると思います。欧州の規制当局がAVAiL試験のデータをもとに、ペバシズマブ7.5mg/kgも、そして、どの化学療法とも併用してよいと承認したことにとっても驚いています。欧州では、E4599試験を視野に入れていないのでしょうか。

Soria 私も同感です。しかし、E4599試験の結果を視野から外したのではなく、両試験のデータを秤にかけ、一次治療で効果を示した初の分子標的治療薬が利用できるようになるという患者さんからの多大な期待を考慮したのだと思います。

西條 非扁平上皮癌のNSCLCに対しては、IIIB/IV期の一次治療では、カルボプラチン+パクリタキセルとペバシズマブの併用療法が米国の標準治療と考えてよいのでしょうか。

Gandara 唯一の標準治療というより、標準治療の1つと考えています。もし、ペバシズマブの適応となる患者さんがいるとして、その患者さんが化学療法剤のみで治療することを選択しても、それは標準治療に背くものではないと考えます。

西條 もし進行NSCLCに対するランダム化比較試験を計画するならば、標準治療群をペバシズマブと化学療法の併用療法とすべきですか。

Soria 私は、そうは思いません。ちょうど終了したsorafenibの臨床試験をみても、標準治療群はペバシズマブを含む併用療法ではありませんでした。今後数年間のうちに考え方は変化するかもしれませんが、現時点では、EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)でも化学療法単独が対照群として提示されると思います。

Gandara 米国では研究者間で意見の相違があり、化学療法単独を対照群とする臨床試験を行うのは倫理的でないと思う肺癌の専門医も多くいますが、私はその考え方に賛成ではありません。

結腸直腸癌の場合は、IFL療法が標準治療となつてから、このレジメンを対照群としてペバシズマブを含む併用療法や、オキサリプラチンを用いたレジメンについての臨床試験を行い、転移性結腸直腸癌の化学療法は進歩を遂げてきたわけですから、肺癌の場合もそうあるべきだと思います。

私の意見としては、ペバシズマブは進行NSCLC患者を治療させることはできませんが、生存期間の延長を助ける可能性のある薬剤だということです。

西條 その通りですね。

Gandara 術後補助療法では、ペバシズマブは治療率をあげるかもしれないと期待していますが。

西條 ペバシズマブの投与対象となる患者は、どのように選択していますか。非扁平上皮癌以外の選択因子はありますか。

Gandara 私が日常診療でペバシズマブを投与する場合、ECOGのガイドラインに従っています。すなわち、非扁平上皮癌で、著しい喀血の既往がなく、脳転移がない患者さんです。

■ 表2 E4599試験：高齢者におけるサブ解析

- ・E4599試験における年齢 ≥ 70 歳の症例：224例
- ・ペバシズマブ併用群と化学療法群ではPFSおよび生存期間に改善は認められなかった

	ペバシズマブ併用群	化学療法群	p値
PFS (月)	5.9	4.9	0.063
生存期間 (月)	11.3	12.1	0.4

- ・ペバシズマブ併用群の高齢患者ではより多くのGrade 3/4毒性が認められた

	≥ 70 歳	< 70 歳	p値
好中球減少 (Grade 4)	34%	22%	0.02
下血 / 消化管出血	3.5%	1%	0.005
筋力低下	8%	2%	0.02
運動性神経障害	3.5%	$< 1\%$	0.05
治療関連死	6%	3%	0.08



Soria Performance Status (PS)はいかがですか。

Gandara PS 0-1、PSの良好な症例です。

さらに、今年のASCOでE4599試験の高齢者に関する解析結果が報告されました (ASCO2007, Abstract 7535)。その報告によると、E4599の対象患者を70歳未満と70歳以上のサブグループに分けて解析した結果、70歳以上では生存期間やPFSに明確な改善が認められず、Grade 4の好中球減少や下血や消化管出血などの有害事象の発現頻度が高まっていました (表2)。そのため、高齢者にはペバシズマブと化学療法の3剤併用療法を行うべきか、化学療法のみとすべきか問題が提起されています。

ペバシズマブの効果予測因子は



久保田 馨先生

西條 現在、最も重要でかつ難しい問題は、ペバシズマブのような腫瘍環境を標的とした薬剤の効果を予測する分子マーカーは何かということです。久保田先生は、どのようなご意見ですか。

久保田 そうですね。ペバシズマブに関しては、私はとくに効果予測因子があるとは思いません。

西條 私もそう思いますが、ペバシズマブの効果予測因子について、何かデータをお持ちの先生はいらっしゃいますか。

Soria 現時点では、抗血管新生療法への奏効に関する確固たる予測因子については、何の手掛かりもありません。現在、血清や腫瘍組織のVEGFや他の類似した因子について解析が行われており、VEGF受容体発現も調べられていますが、この研究は製薬企業も含めて真剣に進めていくべきだと思います。

西條 そうですね。分子標的治療薬の効果予測因子を見つけることは現時点では非常に困難です。

では、sunitinibやsorafenibなど、新規のマルチターゲットの分子標的治療薬のNSCLC治療への適用についてはいかがでしょうか。

進行NSCLCに対する新しいマルチキナーゼ阻害薬による治療の展望

Soria これらVEGFRなどを標的とするいわゆる経口マルチキナーゼ阻害薬は、さまざまな癌腫で注目されています。今年のASCOのPlenary Sessionで、sorafenibが今まで有効な化学

療法がなかった肝細胞癌に対して有意な生存期間の延長を示したことは記憶に新しいと思います ([ASCO2007速報参照](#))。

Sunitinibは進行NSCLCの二次治療において単剤での奏効率は9.5%と中等度の効果 (Socinski, ASCO2006, Abstract 7001)で、sorafenibはこれより低く、PTK/ZK (PTK787/ZK222584)ではさらに低い奏効率です。しかし、sunitinibはSD症例も含めた病勢コントロール率 (PR+SD)をみると、単剤で52.4%であり、この値は決して悪い数字ではありません。また、sorafenibは化学療法歴のない症例を対象として、「Window of opportunity」という試験デザインにより12%の奏効率を示しています (Adjei, ASCO2007, Abstract 7547)。現在、進行NSCLCの一次治療として化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル)への上乗せ効果を評価する第III相試験の登録を完了し、2008年初旬に報告される結果が期待されています。

AZ2171 (cediranib)も、一次治療として化学療法との併用の第II相試験 (BR.24)が進行中であり、そのデータを得た後で第III相試験に着手する予定にあります。

西條 そうですね。

Soria 興味深い点は、これら血管新生阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬は扁平上皮癌の症例も対象としていることです。Sorafenibの第III相試験では扁平上皮癌は除外されていませんでした。これらの薬剤の除外基準が、今後どのように位置づけられるのか興味深いと思います。

久保田 Sorafenibとsunitinibのデータを比較してみると、血液毒性を含むいくつかの毒性プロファイルが異なります。標準的な2剤併用化学療法に、そのような毒性の強い可能性があるマルチキナーゼ阻害薬を追加することは可能なのか懸念されます。

Gandara そうですね。私たちは化学療法単独群と化学療法+sorafenibの第III相試験を、効果安全性評価委員会からのレッドカードなしに完了することができました。ですから、現時点ではsorafenibと化学療法の併用が忍容性においては問題があるという認識はありません。

Soria Sunitinibとsorafenibの毒性プロファイルは異なり、血液毒性はsorafenibのほうがより少ないようです。Sunitinibと化学療法の併用は、sorafenibと化学療法の併用より難しいと思いますが、毒性に関しても今後、確認される必要があると思います。

久保田 そうです。Sunitinibは化学療法と組み合わせると、より血液毒性に強い影響を与えますね。

進行 NSCLC の二次治療

標準治療は化学療法か、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬か

西條 では、進行および再発NSCLCに対する二次治療について、話題を移したいと思います。日本ではドセタキセルが二次治療における標準治療です。欧米ではいかがですか。

Gandara 米国では、二次治療としてerlotinibも考慮されますが、化学療法ではやはりドセタキセルまたはペメトレキセドとなります。どちらの化学療法剤を選択するかは、一次治療でどの薬剤で治療されたかということに基づいて判断します。米国では一次治療ではシスプラチン+ドセタキセルまたはカルボプラチン+パクリタキセルによる治療が多く、これらの患者さんには二次治療としてはペメトレキセドが使用されるでしょう。

ドセタキセルとペメトレキセドを比較したランダム化比較試験 (Hanna N et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597)

では、ペメトレキセド群で毒性が低かったと報告されていますが、私はドセタキセルとペメトレキセドの毒性の程度はほぼ同等であるとみています。私たちはペメトレキセドで忍容不能な患者さんも経験しています。

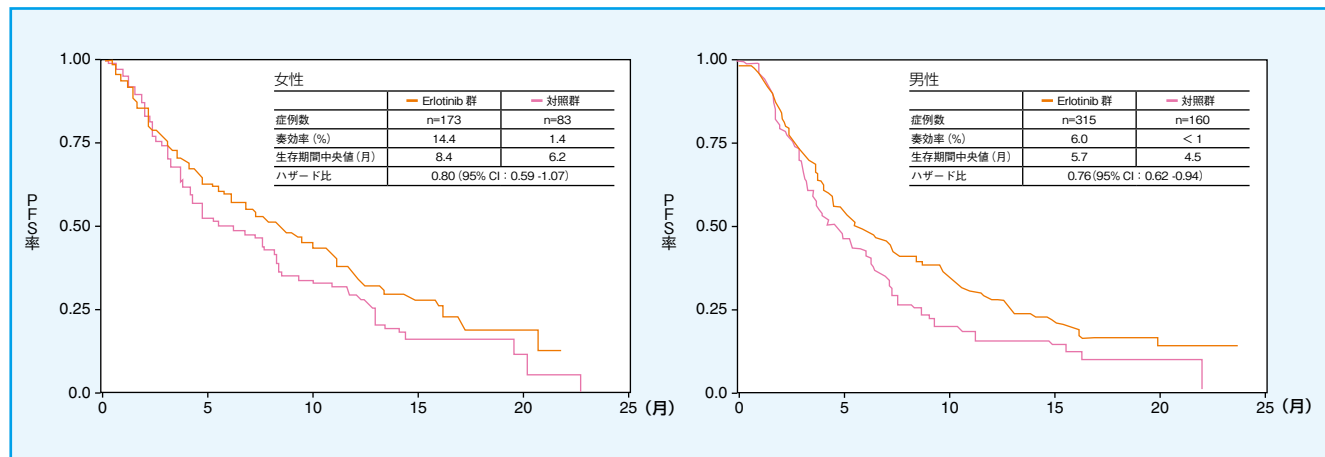
Soria 欧州でも、ドセタキセルかペメトレキセド、またはerlotinibが選択されます。どちらの化学療法剤を選択するかは、Gandara先生が説明されたように、一次治療とは異なる作用機序の薬剤が選択されます。つまり、患者さんが一次治療でタキサン系薬剤を投与されていたら、二次治療では葉酸拮抗薬のペメトレキセドが選択され、また、一次治療がゲムシタピンを用いた併用療法であれば、二次治療はドセタキセルとなります。

西條 そうですね。では、米国では、NSCLC患者に対して二次治療のランダム化比較試験を行う場合、標準治療の対照群としてはどの治療が使われますか。

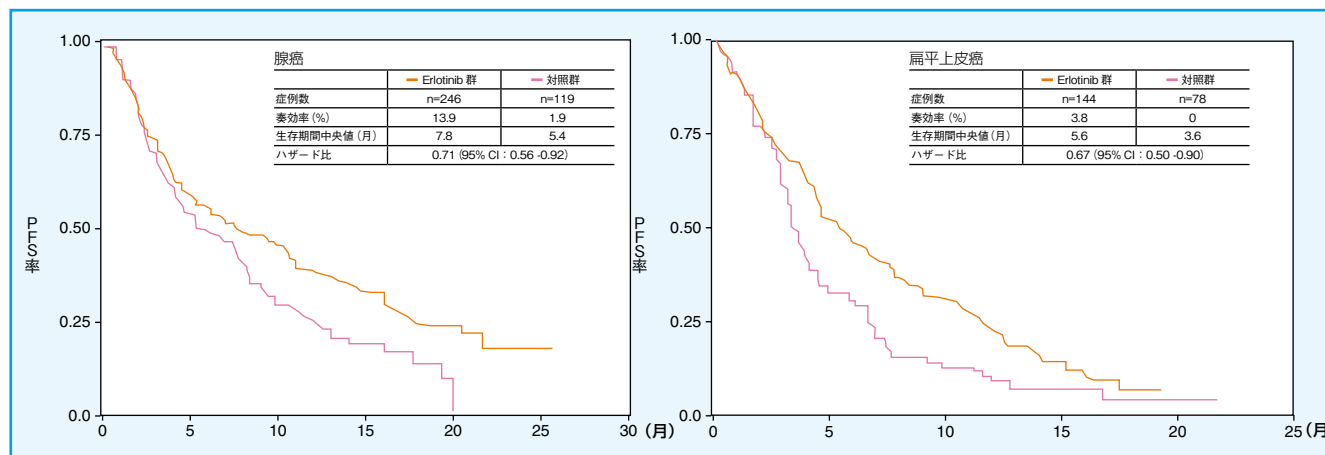
Gandara 二次治療の臨床試験であれば、標準治療群は化学療法でしょう。そして、最もスタンダードなドセタキセルとなるでしょう。

図2 BR.21 試験：性別および組織型別のサブ解析

● 性別サブ解析



● 組織型別サブ解析





EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の治療では患者選択の必要はないのか

西條 そうですか。BR.21試験では、進行NSCLCに対する二次および三次治療において症例選択をしない全対象患者群に対してerlotinibによる生存期間の延長が示されました（対照はBSC群：生存期間中央値4.7ヶ月 vs. 6.7ヶ月：ハザード比0.70、 $p < 0.001$ 、Shepherd FA et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132）。ですから、米国や欧州では、患者対象を選択せずに二次治療としてerlotinibを投与していると聞いていますが、本当でしょうか。

Soria Erlotinibを使用する場合、欧州の医師のほとんどは、女性や、腺癌、非喫煙者あるいは過去にあまり喫煙していないといった臨床的因子を参考にするでしょう。欧州では、男性や、扁平上皮癌、喫煙者にerlotinibを投与するのはまれなことですが、こうした患者群でもerlotinibによるベネフィットが期待されるために、ありえる選択だと考えます。

Gandara BR.21試験では、生存期間に関するハザード比は腺癌と扁平上皮癌では同等であり、そして、女性と男性でも同等であったことをもう一度思い出していただきたいと思います（[図2](#)）。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は女性や、アジア人、腺癌、非喫煙者では劇的な奏効を示すことができると言われておりますが、BR.21試験でみられたサバイバル・ベネフィットは、これらの患者さんにおけるものではなく、Stable Disease (SD) となった、症例選択をしない全対象症例から得られたものです。たったの8.9%の奏効率からこれだけの生存期間の延長が得られることが証明されています。

西條 日本人患者を対象として、二次および三次治療においてドセタキセルとゲフィチニブを比較したV-15-32試験の結果が今年のASCOにて報告されました（[ASCO2007学会速報参照](#)）。この試験では、症例選択をしない患者群に対して、ゲフィ

チニブはドセタキセルとの非劣性は証明されませんでした。世界肺癌学会では、同じ試験デザインで国際共同試験として行われたINTEREST試験の結果が発表されますが非劣性が証明されたと聞いています（[WCLC学会レポート「非小細胞肺癌の分子標的治療の最新の話」参照](#)）。これらのデータから、症例選択をしない患者群に対する二次治療において、ゲフィチニブとerlotinibは同様な効果を有する可能性があると思いますか。これらの試験の結果をどのように解釈されますか。

久保田 V-15-32試験では、ドセタキセル群で53%の患者が後治療でゲフィチニブの投与を受けていたために、その結果の解釈は難しくなっています。

Soria 欧州の医師は、erlotinibはゲフィチニブよりも効果が高いという認識をもっています。それは、投与量の問題かもしれません。Erlotinib 150mgはゲフィチニブ500mgよりも多い投与量に相当すると考えられます。

III期NSCLCにおける化学放射線療法

SWOG9504およびHOG試験から地固め療法の意義を考える

西條 次いで、III期NSCLCの化学放射線療法に関する話題に移りましょう。Gandara先生が行われたSWOG9504試験では、化学放射線療法後にドセタキセルによる地固め療法を行うことにより良好な生存期間が得られることが示されました。ところが、今年のASCOで報告されたHOG (Hoosier Oncology Group)試験では、ドセタキセルによる地固め療法を行っても生存期間には差がないという結果でした（[WCLC学会レポート「III期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の話」参照](#)）。Gandara先生、これらの臨床試験の結果の差異についてコメントをいただけませんか。

INTEREST試験とV-15-32試験

INTEREST試験は日本以外の国々が参加した大規模なグローバル試験ですが、V-15-32試験より厳格な規準をあらかじめ設定したうえで、ゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性が証明されています。この試験結果は信頼できるものだと思います。しかし、INTEREST試験とV-15-32試験の間にはいくつかの違いがあります。1つは対象患者、もう1つはドセタキセルの投与量です。対象患者については、とくにゲフィチニブでは奏効率、毒

国立がんセンター東病院 久保田 馨先生

性のプロファイルが人間間で異なることが指摘されています。したがって、日本人患者にこれらの試験結果を応用する場合には、V-15-32試験結果により重きをおくべきでしょう。INTEREST試験でのアジア人患者における解析結果に興味を持たれます。またV-15-32試験では60mg/m²のドセタキセル群で、高い安全性と良好な生存期間が示されました。ドセタキセルのNSCLCに対する至適用量を考える上で重要な結果だと思います。

第12回世界肺癌学会ハイライト

WCLC200712th World Conference on Lung Cancer
2007年9月2日～6日、韓国、ソウル

 ttmed® Japanese Edition
Oncology
 Timely Topics in Medicine


Gandara HOG試験は、SWOG9504試験のレジメンを考えた際の「2つの部分からなる仮説 (Two-part Hypothesis)」のうち、2つめの仮説を評価するためにデザインされました。すなわち、局所コントロールのためにシスプラチン+エトポシドと放射線照射の同時併用を行い、その後、遠隔部位の微小転移巣に対してドセタキセルによる地固め療法を行うというものです。「2つの部分からなる仮説」のうち1つめの仮説は、放射線照射中にfull doseの化学療法が重要であるということです。2つめの仮説は、同時併用化学放射線療法後に最初の化学療法剤とは交差耐性のない薬剤による地固め療法が必要であるということです。HOG試験は後者の仮説を評価するための試験です。全対象患者にシスプラチン+エトポシドによる同時併用化学放射線療法を行い、その後に無治療の経過観察群またはドセタキセルによる地固め療法を行う群に割り付けられました。

その結果、生存期間とPFSには差がなく、サバイバル・ベネフィットは認められませんでした。しかし、驚くべきことに、HOG試験では地固め療法群と経過観察群の生存期間中央値は、それぞれ21.5ヶ月と24.1ヶ月でした。この値は、これまでに報告されたIII期NSCLCの第III相試験のなかで最高の値でした。そのため、この試験に参加した症例についての検討がなされました。まず私は、各群の約75%の患者が登録された時点で早期に試験が中止されたという点に問題があると思います。さらに、地固め療法群の対象患者のなかで、IIIB期の患者群はIIIA期と比較して生存率が良好でした。IIIA期の患者群はHOG試験のなかではとくに成績が悪く、それは肺機能のクライテリアがSWOG試験と異なるからそうだったのだと思います。SWOG9504試験では、対象患者はすべてIIIB期でした。HOG試験では地固め療法群の成績の悪いIIIA期の患者群が成績に影響した可能性があります。

西條 40%程度のIIIA期の患者群の成績が影響したというのですね。

Gandara そうです。また、HOG試験が行われているのと同時期に、SWOGでは2つめの臨床試験、SWOG0023試験を行いました。この試験デザインは、全対象患者がシスプラチン+エトポシドによる同時併用化学放射線療法を受け、その後、ドセタキセルの地固め療法を行った後、ゲフィチニブ群と対照群にランダム割り付けして、ゲフィチニブによる維持療法の効果を評価したものです(図3)。この試験の結果は、皆様をご存知のように、ゲフィチニブ群でむしろ割り付けからの生存期間が劣る結果となり、この試験は早期に中止されました。

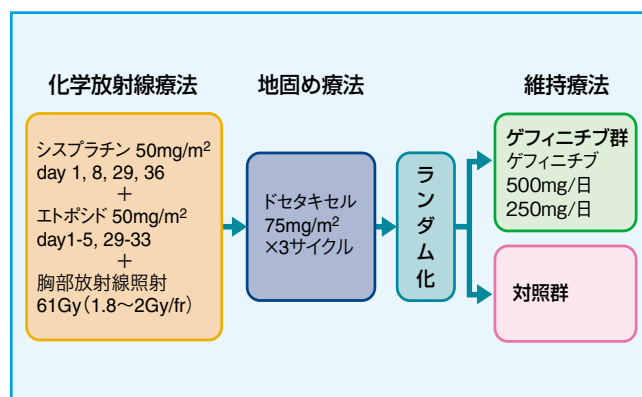
しかし、HOG試験と比較して興味深いのは、SWOG0023試験における同時併用化学放射線療法とドセタキセルの地固め療法を行うというレジメンが良好な結果をもたらしたということです。生存期間中央値は19ヶ月、3年生存率は35%で、SWOG9504で達成された値と一致しています。すなわち、SWOG9504試験の結果が再現されたことになり、HOG試験のIIIB期の患者サブグループで得られた結果とも一致します。

現在、ドセタキセルに限らず、化学放射線療法後の化学療法による地固め療法の役割は不明です。しかし、ハワイで行われた肺癌に関する国際学会で、西條先生と私が地固め療法を行うべきか問いかけたところ、80%がYesと答えました。さらに、RTOGのHak Choy先生が米国の肺癌のインターグループに対して、現在行っている高線量の放射線療法と、標準量の放射線療法とを評価をする臨床試験において、地固め療法を今後も行うべきか問いかけたところ、100%がYesと答えました。少なくとも米国の専門医は、HOG試験の結果が示されても、まだ地固め療法の効果をあきらめたわけではありません。しかし、この考え方が、日本や他の国でどのように受け入れられるのかは分かりません。

西條 Gandara先生は、III期NSCLCにおいてドセタキセルによる地固め療法の効果を再確認するための臨床試験を計画されていますか。

Gandara 現在そのような試験を計画しています。そして、一方

■ 図3 SWOG0023試験のデザイン





の治療群ではVEGF-trapによる治療を行う予定です。SWOGで私たちが現在行っている試験は、化学放射線療法とドセタキセルによる地固め療法にベバシズマブを追加するというものです。現在、私たちは時間をかけてベバシズマブを併用することによる安全性を確認していこうとしています。

早期 NSCLC の術後補助療法

予測因子による術後補助療法の個別化を目指して

西條 Soria先生らは、IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) 試験のサブスタディであるIALT Bio研究の結果から、免疫組織染色によりERCC1発現陰性であれば、シスプラチン・ベースの術後補助療法によって生存期間の延長が得られ、反対にERCC1発現陽性ならば、生存期間の改善はないという報告を*New England Journal of Medicine*誌に発表されました (Olaussen KA et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991) (図4)。ERCC1の発現状態がシスプラチン・ベースの術後補助療法の独立した効果予測因子であるということですが、これについて説明していただけませんか。

Soria 私にとって、DNA修復に関する前臨床研究から、IALT Bio研究、そしてRafael RosellやGerold Beplerらによる一連の臨床研究は、すべて術後補助療法の個別化を目指した研究です。

ご存知のように、シスプラチンは癌細胞のDNAと結合して細胞増殖を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮しますので、DNA修復はシスプラチン耐性にとって重要なメカニズムです。ですから、DNA修復蛋白ERCC1の発現レベルが高いほどDNA損傷に対する修復能力が高まり、シスプラチンへの感受性

がより低くなるということは明らかです。すなわち、ERCC1発現陰性ではシスプラチン・ベースの化学療法により大きなベネフィットを得られる一方、ERCC1発現陽性ではこのようなベネフィットが得られません。

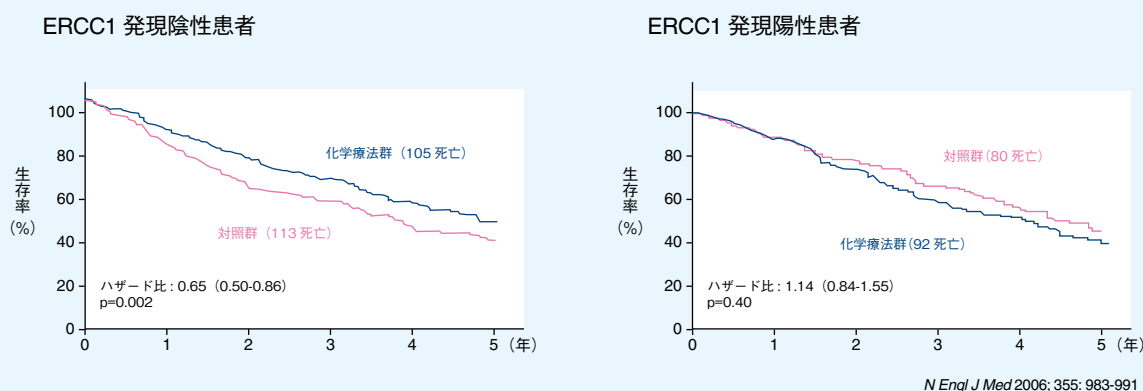
私たちはさらに、JBR.10試験の標本を解析することにより、このERCC1の予測因子としての意義を追証しようとしています。300の標本を受け取り、現在染色しているところです。また、さらに200のANITA試験からの標本についても解析したいと思っています。検出力を上げるために、JBR.10試験に加えてANITA試験の標本も蓄積する必要があると思います。

さらに、フランスのインターグループでは、化学療法群と対照群でERCC1発現状態に従って生存期間を比較するという研究も進めております。

Gandara 私も、これらの研究のデータは非常に魅力的なものだと思います。ただし、これらの研究におけるERCC1の測定方法は異なることに留意しなくてははいけません。IALT Bio研究では免疫組織染色であり、Gerold Beplerらはタンパク質測定のためにいわゆるAQUA technologyを用い (Zheng Z et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 800-808)、そして、Rafael RosellらはmRNAレベルを測定しています。彼らはそれぞれ、ERCC1が予測因子であることを示唆するポジティブな結果を出しています。

SWOGではGerold Beplerらと協力し、米国中から標本を集めERCC1を測定し、その結果をもとに患者さんを術後補助療法に割り付けることの可能性について調べたいと思っています。また、IA期およびIB期では、症例選択をしない患者群で術後補助療法によるベネフィットが得られるのか議論が必要です。1期の患者を対象にして、ERCC1とその対となるRRM1の2つのマーカーを測定し、ERCC1およびRRM1が予後良好であることが示唆

図4 IALT Bio研究：ERCC1発現によるシスプラチン併用療法の効果の差



される一定のレベルより高ければ、再発する可能性は低いので、無治療（積極的なモニタリング）群に、一方または両マーカーのレベルが低ければ、シスプラチン+ゲムシタビンによる術後補助療法群に割り付けられます（図5）。この試験は、今月から来月に開始される予定です。

同様なことは、進行NSCLCに対してもプロスペクティブな試験ができるかもしれません。進行期癌では、適切な治療選択を迅速に行う必要があります。この試験は、Rafael Rosellらが*Journal of Clinical Oncology*誌に投稿しました（Cobo M et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747-2754）。残念ながら、多くの患者の組織が不適切でしたが、その試験では対照群はシスプラチン+ドセタキセルの治療を受け、試験群の治療はERCC1発現レベルで決定されました。

Soria Gandara 先生、SWOG では AQUA technology と mRNA レベルと、どちらを使って測定される予定ですか。

Gandara AQUA technology を使用する予定ですが、同時に免疫組織染色や mRNA レベルも測定し、それら測定法による違いもみる予定です。これは、測定法の問題は未解決であると思うからです。

西條 20年以上前の話になりますが、私はシスプラチン抵抗性細胞株を樹立しました。そして DNA 鎖間内のクロスリンク形成を測定することによって、相対的な DNA 修復能力について解析しました。ERCC1 の発現を DNA 修復に関してどのように関連づけるのか、今までにシスプラチン抵抗性細胞株ではっきりしたデータを示した人はいないと思いますが、これに関連した研究をご存知ですか。

Soria ERCC1 レベルを scRNA（細胞質低分子 RNA）で減少させることができれば、シスプラチン抵抗性の癌細胞を感受性

にさせることができるということを実験している研究者がいると思います。また、現在、癌細胞における ERCC1 の過剰発現を研究している人もいます。現在、ERCC1 がヌクレオチド除去修復の唯一の役割を担っているのか、あるいは一本鎖のアニーリング（もとの2重鎖にすること）も関与しているのか、もしくは他に重要な修復メカニズムがあるのかは明らかになっていません。

西條 それらの研究は興味深いですね。早期 NSCLC に対してランダム化比較試験を考える場合、手術標本の分子マーカーを測定するという臨床試験が非常に重要であるということは、皆が認識しています。

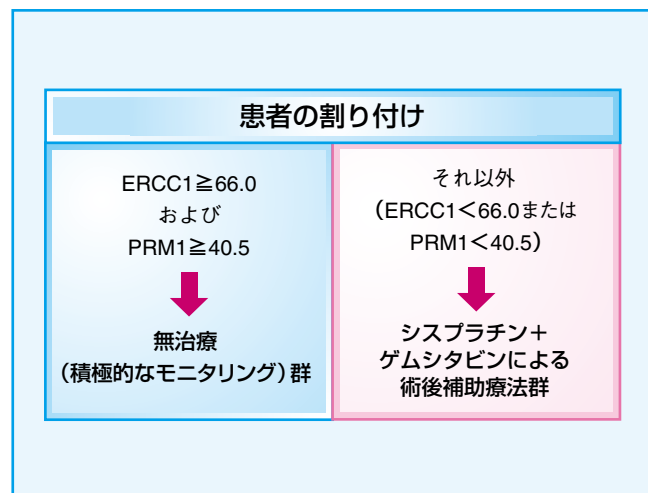
では、具体的な術後補助療法のレジメンについて話題を移しましょう。

日常臨床における術後補助療法の標準的なレジメン

Soria Gandara 先生、術後補助療法の化学療法レジメンについて質問させてください。フランスのインターグループでは現在、どのレジメンを対照群とするか大きな議論が起こっています。多くのフランスの医師は、シスプラチン・ベースの化学療法であるとの意見をもっています。また、ベバシズマブを術後補助療法に組み込んだインターグループ試験では、化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセル以外の2剤併用療法を選択していますが、Gandara 先生のご意見はいかがですか。

Gandara 私たちは、患者さんに対する治療は臨床試験によるエビデンスに基づいていなければならないと考えています。シスプラチンの併用薬は、JBR.10 や ANITA 試験の結果からビノレルピンを選択することが妥当です。しかし米国では、シスプラチン+ビノレルピンは一般的には使われません。進行 NSCLC に対する臨床試験ではありますが、TAX326 試験においてシスプラチン+ドセタキセルがシスプラチン+ビノレルピンよりも優るとい結果が示されています（図6）。また、カルボプラチン+パクリタキセルは、IB期で Failure-Free Survival (FFS) の延長があったものの、生存期間中央値の延長が認められなかったという CALGB9633 試験の結果を考慮にいれて、次のインターグループの術後補助療法の試験では、対照群としてシスプラチン+ドセタキセル、またはゲムシタビン、またはビノレルピンの3つのレジメンが選ばれました。シスプラチン+ゲムシタビンは術後補助療法のデータはありませんが、一般的によく使われているレジメンで、進行 NSCLC を対象とした臨床試験の ECOG1594 の結果からは、他のシスプラチン・ベースの2剤併用療法と同等

■ 図5 ERCC1とRRM1の発現により患者を治療に割り付ける SWOG の術後補助療法試験





の効果が示されています。結果的には、多くの医師が術後補助療法で使用しているレジメンが選択されたということになります。しかし、このインターグループ試験は、化学療法にベバシズマブ 15mg/kg 併用の効果を評価する試験であり、併用化学療法の効果を比較するものではありません。

Soria Gandara 先生は、臨床試験外での術後補助療法の標準的なレジメンとしては何を使っていますか。

Gandara 通常は、シスプラチン+ドセタキセルまたはシスプラチン+ゲムシタピンを使っています。これは、TAX326試験の結果に基づいているからです。ビノレルピンは優れた化学療法剤だとは思いますが、術後補化学療法の場合は、緩和ではなく治癒を目的とした治療を行いますので、私が考える最適な術後補助療法のレジメンはシスプラチン+ドセタキセルだと思います。

Soria そのレジメンが、シスプラチン+ビノレルピンよりも毒性が高い可能性があっても使用されるのですか。

Gandara そうです。PSの良好な患者さんであれば、リスクとベネフィットを秤にかけます。それは、術後補助療法では治癒の可能性にかけて治療しているからです。白血球減少のリスクが懸念される患者さんの場合は、G-CSFなど支持療法を行います。

西條 欧州ではいかがですか。

Soria 欧州での標準治療は、シスプラチン+ビノレルピンです。その他のプラチナ製剤との2剤併用療法も日常診療では使われています。カルボプラチン+パクリタキセルについて、CALGB9633試験では検出力が欠如していたためにIB期でサバイバル・ベネフィットを示せなかったという見方をする医師もいます。しかし、少なくともカルボプラチン+パクリタキセルに関しては術後補助療法における毒性のデータがあるという強みがあります。一方、シスプラチン+ゲムシタピンでは、術後補助療法での毒性は大規模臨床試験でまだ検証されていません。

手術で救った患者さんを術後補助療法で死亡させてしまうようなことはあってはいけません。ですから、術後補助療法での使用経験のないレジメンを使うよりも、カルボプラチン+パクリタキセルのほうが自信をもって投与することができるというのです。これは、感情的な議論だと思います。Evidence-basedの治療という観点からは、シスプラチン・ベースの2剤併用療法だという考えに私は賛成です。

Gandara 先生、米国では臨床試験外では術後補助療法としてカルボプラチン+パクリタキセルは使いませんか。

Gandara 私は使いません。カルボプラチン・ベースの治療は、IV期の患者さんに対して緩和目的の場合に意義があると思います。しかし、治癒を目的として治療する場合は、III期に対して放射線療法との併用でも、術後補助療法においても、できるだけシスプラチン・ベースの治療を選びます。

久保田 私の施設では、臨床試験に登録されて治療を受ける患者がほとんどですが、臨床試験外ではシスプラチン+ビノレルピンが多いと思います。

西條 日本でも、シスプラチン+ドセタキセルによる治療を選択する医者はみな、TAX326試験のポジティブ・データに基づいています。非常に強力な化学療法レジメンです。シスプラチン+ゲムシタピンも強力な抗腫瘍活性を有します。しかし、最近では日本でも外来化学療法が行われるようになりましたので、カルボプラチン+パクリタキセルのレジメンも好まれているのです。

Soria 先生、欧州ではシスプラチンは外来で投与されるのですか。

Soria いいえ、入院で投与します。

西條 久保田先生、最後に日本ではどのような術後補助療法の臨床試験が行われているのか、ご紹介してください。

久保田 現在、完全切除された患者さんを、シスプラチン+ドセタキセルとカルボプラチン+パクリタキセルに割り付けるランダム化第II相試験を行っています。これはTOROの試験で、目標登録症例数は110です。もう一つ、JCOGにてIB期に対するUFTとS-1の試験を計画しています。

西條 これらの臨床試験により、また新しいエビデンスが築かれることを期待しています。また、日本でも今後、世界規模の臨床試験が行われることを期待します。

皆さん、本日はこのディスカッションにご参加いただきありがとうございました。

■ 図6 TAX326試験：生存期間

