

別紙 1

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第Ⅲ相試験

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 山本 信之

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較 第Ⅲ相試験	-----	1
山本 信之		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	(別添)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化研究事業）

総括研究報告書

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験
に関する研究

研究代表者 山本 信之 和歌山県立医科大学 内科学第3講座 教授

研究要旨：進展型小細胞肺癌（SCLC）症例に対する予防的全脳照射（PCI）の有用性を検証するランダム化比較第III相試験を実施する

瀬戸貴司 国立病院機構九州がんセンター・呼吸器腫瘍科医師
西尾誠人 公益財団法人がん研究会有明病院・呼吸器内科部長
後藤功一 国立がん研究センター東病院・呼吸器内科医長
岡本 勇 九州大学病院 ARO次世代医療センター特任准教授
山中竹春 国立がん研究センター東病院・臨床開発センター室長
高橋利明 静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科部長
坂 英雄 国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科部長
高山浩一 九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野准教授
軒原 浩 国立がん研究センター・呼吸器内科医長
原田英幸 静岡県立静岡がんセンター・放射線治療科医長

A. 研究目的

プラチナ併用初回化学療法に奏効した脳転移のない進展型SCLC症例に対するPCI療法が、非PCI療法に対して優れていることをランダム化比較

にて検証すること。

進展型SCLCに対するPCIの有用性については、欧州から2007年にNew Engl J Med (357:664-672)に報告されたが、脳画像検査の追跡方法や治療方法が我が国の日常診療と大きく異なり、このエビデンスを我が国の日常診療にそのまま導入することは危険である。そこで、わが国の日常臨床に則して、進展型SCLCに対するPCIの有効性を検討する第III相試験を計画した。海外での臨床試験の結果を盲目的に導入することを避け、日本国内での日常臨床の指針を確立すること、そして参加施設が全国に広がることから全国的に質の高いがん医療水準の均てん化を推進することも目的としている。

B. 研究方法

本試験の主要エンドポイントは「全生存期間」、副次エンドポイントは「脳転移発生率」「無増悪生存期間」「有害事象」とする。

下記条件を満たす症例を対象とする。

- 1 小細胞肺癌に矛盾しない病理所見が得られている
- 2 進展型小細胞肺癌と診断されている
- 3 2コース以上のプラチナ併用初回化学療法に対して腫瘍縮小がみられた症例

- 4 登録前4週以内の脳MRI検査で脳転移が認められない。
- 5 登録前4週以内の胸腹部CT検査で腫瘍に増大傾向が認められない。
- 6 登録時年齢が20歳以上。
- 7 登録時PS (ECOG) が0-2。
- 8 初回化学療法最終コース開始日から登録までが6週以内。
- 9 PCIの照射野と重なる部位への放射線治療の既往がない
- 10 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

治療 (PCI療法) は初回化学療法最終コース開始日から3~8週以内に以下の方法でPCIを行う: 1回2.5Gy, 1日1回, 週5日, 計10回, 総線量25Gy, 総治療期間12日間, 許容総治療期間28日間
 予定症例数は各群165例, 両群計330例とする。
 (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、説明と同意、個人情報の保護、第三者による監視について厳守する。

C. 研究結果

本試験についてはJCOG肺がん内科グループ及び西日本がん研究機構(WJOG)の主要施設を網羅する研究体制を確立し、2009(平成21)年4月から症例登録を開始していた。プロトコール上の登録期間は2015(平成27)年2月までと規定しており、平成24年度から26年度までの3年間の医療技術実用化総合研究事業の助成期間と重なる。平成25年3月現在で208例が登録され、予定症例数まで120例程度となっている。

D. 考察

本試験の結果は、ただちに国内の多くの医療施設で日常臨床に導入可能なものと考えられる。すなわち、ED-SCLCに対するシスプラチン+イリノテカン療法の優越性を示す報告(Noda K et al, N Engl J Med 346:85-91, 2002)のように、難治がんに対する標準的治療法に関する我が国発のエビデンスの確立が可能である。

また今回の試験参加施設は下記のように全国に広がっており、各地域の肺がん診療の基幹病院である。本試験により得られたエビデンスは試験参加施設での医療のみならず、試験参加施設が存在する各地域全体での医療へ活かされるものと思われる。また、本試験以外でも試験参加施設のネットワークが活用される場面は多く、全国的に質の高いがん医療水準の均てん化を強力に推進することにつながると考えられる。さらには、脳転移検出能に優れるMRIの普及が海外と比較し抜きん出ていることに加えて、定位放射線治療も浸透しているという本邦の優れた医療環境を世界へ発信することが可能となる。

<試験参加施設>

- 九州がんセンター
- 国立がん研究センター中央病院
- 静岡県立静岡がんセンター
- 近畿大学医学部附属病院
- がん研有明病院
- 名古屋医療センター
- 仙台厚生病院
- 大阪市立総合医療センター
- 倉敷中央病院
- 九州大学病院
- 国立がん研究センター東病院
- 兵庫県立がんセンター
- 北海道大学病院

神戸大学医学部附属病院
先端医療センター
厚生連高岡病院
埼玉県立がんセンター
宮城県立がんセンター
岡山大学病院
横浜市立市民病院
福島県立医科大学医学部附属病院
岐阜市民病院
東北大学病院
住友別子病院
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
北里大学医学部附属病院
順天堂大学医学部附属病院
がん感染症センター都立駒込病院
栃木県立がんセンター
公立学校共済組合中国中央病院
広島市立市民病院
神奈川県立循環器呼吸器病センター
群馬県立がんセンター
西群馬病院
近畿中央胸部疾患センター
四国がんセンター
山口宇部医療センター
新潟大学医歯学総合病院
新潟県立がんセンター新潟病院
旭川医療センター
愛知県がんセンター中央病院
熊本大学医学部附属病院
津山中央病院
和泉市立病院
浜の町病院
KKR札幌医療センター
飯塚病院
北海道がんセンター

旭川医科大学病院
熊本地域医療センター
名古屋市立大学病院
茨城県立中央病院
兵庫医科大学病院
金沢大学医学部附属病院
岡山赤十字病院

E. 結論

試験期間（助成期間）内の症例集積終了を目標に試験を継続する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

本試験結果についての論文発表，学会発表はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂 英雄 沖 昌英	気管支鏡による小細胞肺癌の診断と治療		コンセンサス癌治療	ヘルス出版	東京	2012年	16-20

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takehito Shukuya, Toshiaki Takahashi, Hideyuki Harada, Akira Ono, Hiroaki Akamatsu, Tetsuhiko Taira, Hirotugu Kenmotsu, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Masahiro Endo, Kazuhisa Takahashi, Nobuyuki Yamamoto	Chemoradiotherapy for Limited-disease Small-cell Lung Cancer in Elderly Patients Aged 75 Years or Older.	Japanese Journal of Clinical Oncology	43(2)	176-183	2013
Kazushige Wakuda, Hirotugu Kenmotsu, Tateaki Naito, Hiroaki Akamatsu, Akira Ono, Takehito Shukuya, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Haruyasu Murakami, Toshiaki Takahashi, Masahiro Endo, Nakajima, Nobuyuki Yamamoto:	Efficacy of rechallenged chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer.	American Journal of Clinical Oncology.		2013 Feb 5. [Epub ahead of print]	2013
Akira Ono, Tateaki Naito, Ichiro Ito, Reiko Watanabe, Takehito Shukuya, Hirotugu Kenmotsu, Asuka Tsuya, Yukiko Nakamura, Haruyasu Murakami, Kyoichi Kaira, Toshiaki Takahashi, Toru Kameya, Takashi Nakajima, Masahiro Endo, Nobuyuki Yamamoto	Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer.	Lung Cancer	76(3)	439-444	2012

Tateaki Naito, Fumihito Tanaka, Akira Ono, Kazue Yoneda, <u>Toshiaki Takahashi</u> , Haruyasu Murakami, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Hirotugu Kenmotsu, Takehito Shukuya, Kyoichi Kaira, Yasuhiro Koh, Masahiro Endo, Seiki Hasegawa, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer.	Journal of Thoracic Oncology	7(3)	512-519	2012
<u>Okamoto I</u> , Arao T, Miyazaki M, Satoh T, Okamoto K, Tsunoda T, Nishio K, Nakagawa K	Clinical Phase I Study of Elpamotide, a Peptide Vaccine for VEGFR 2, in Patients with Advanced Solid Tumors.	Cancer Science	103(12)	2135-2138	2012
Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsuo K, <u>Saka H</u> , Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M.	A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903)	Cancer	15	6126-35	2012
Yokota Y, Inoue H, Matsumura Y, Nabeta H, Narusawa M, Watanabe A, Sakamoto C, Hijikata Y, Iga-Murahashi M, <u>Takayama K</u> , Sasaki F, Nakanishi Y, Yokomizo T, Tani K	Absence of LTB4/BLT1 axis facilitates generation of mouse GM-CSF-induced long-lasting antitumor immunological memory by enhancing innate and adaptive immune systems.	Blood	120	3444-3454	2012
Uchino J, <u>Takayama K</u> , Nakagaki N, Shuo W, Hisasue J, Nakatom K, Ohta K, Hirano R, Tashiro N, Miiru I, Fujita M, Watanabe K, Nakanishi Y	A new cancer cell detection method using an infectivity-enhanced adenoviral vector.	Asian Pac J Cancer Prev	13	5551-5556	2012
Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takada A, Suetsugu K, Sueyasu M, Egashira N, Harada T, <u>Takayama K</u> , Nakanishi Y, Oishi R	Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer.	Chemotherapy	58	419-425	2012

Yuko Minami-Shimmyo, Yuichiro Ohe, Seiichiro Yamamoto, Minako Sumi, <u>Hiroshi Nokihara</u> , Hidehito Horinouchi, Noboru Yamamoto, Ikuo Sekine, Kaoru Kubota, Tomohide Tamura	Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer	Journal of Thoracic Oncology	Volume 7	177-182	2012
Hajime Asahina, Ikuo Sekine, Hidehito Horinouchi, <u>Hiroshi Nokihara</u> , Noboru Yamamoto, Kaoru Kubota, Tomohide Tamura	Retrospective Analysis of Third-Line and Fourth-Line Chemotherapy for Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer	Clinical Lung Cancer	Volume 13, NO. 1	39-43	2012
Hidehito Horinouchi, Ikuo Sekine, Minako Sumi, Yoshinori Ito, <u>Hiroshi Nokihara</u> , Noboru Yamamoto, Yuichiro Ohe1, Tomohide Tamural	Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: Carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor	Cancer Science	Volume 103, No. 4	756-759	2012

