

201221024B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 田村 友秀

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究----- 1
田村友秀

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 4

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究

研究代表者 田村 友秀 国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科長

研究要旨

限局型小細胞肺癌に対する次期第 III 相試験の試験治療を選択する目的で、「エトポシド+シスプラチン療法 1 コースと加速多分割胸部放射線療法の同時併用（EP/AH-TRT）後のアムルビシン+シスプラチン療法の安全性確認試験」を実施後、「EP/AH-TRT 後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+エトポシド療法とアムルビシン+シスプラチン療法のランダム化第 II 相試験（予定症例数 80 例）」を開始した。平成 25 年 3 月までに 68 例が登録されており、平成 25 年中に登録を完了する見込みである。

研究分担者

| | | | | | |
|-------|--------------------------|------------|---|-----------------|----|
| 大江裕一郎 | 国立がん研究センター 東病院 | 副院長 兼科長 | 野田 和正 *1 | 神奈川県立がんセン ター | 部長 |
| 森 清志 | 栃木県立がんセンター | 部長 | 尾下 文浩 *2 | 神奈川県立がんセン ター | 医長 |
| 岡本 浩明 | 横浜市立市民病院 | 部長 | | | |
| 横山 晶 | 新潟県立がんセンター 新潟病院 | 院長 | *1 平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 31 日 *2 平成 23 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日 | | |
| 樋田 豊明 | 愛知県がんセンター中 央病院 | 部長 | A. 研究目的 | | |
| 里内美弥子 | 兵庫県立がんセンター | 部長 | 限局型小細胞肺癌を対象として、 | | |
| 今村 文生 | 大阪府立成人病センタ ー | 主任部長 | (1)「エトポシド+シスプラチン（EP）療法 1 コ ースと加速多分割胸部放射線療法（AH-TRT）の同時 併用（EP/AH-TRT）後のアムルビシン+シスプラチ ン（AC）療法の安全性確認試験を行い、実施可能 性を確認する。 | | |
| 平島 智徳 | 大阪府立呼吸器・アレルギー 医療センター | 主任部長 | (2)EP/AH-TRT 後の、シスプラチン+ビンクリスチ ン+ドキシソルビシン+エトポシド（CODE）療法と AC 療法のランダム化第 II 相試験」を実施し、次 期第 III 相試験の試験治療群を選択する。 | | |
| 中川 和彦 | 近畿大学医学部 | 教授 | B. 研究方法 | | |
| 安宅 信二 | 近畿中央胸部疾患セン ター臨床研究センター | 部長 | (1) EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験 | | |
| 木浦 勝行 | 岡山大学大学院 | 教授 | ランダム化第 II 相試験の治療群のひとつとな る EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性を確認する。6 症例で忍容性を評価し、その後 6-15 例を追加して 安全性を確認する。 | | |
| 山本 信之 | 静岡県立静岡がんセン ター | 副院長 兼部長 | (2) ランダム化第 II 相試験 | | |
| 西尾 誠人 | がん研究会有明病院 | 部長 | 全国 38 施設の多施設共同試験とし、主要評価項 目は 1 年無増悪生存割合とする。対象は、限局型 かつ初回治療の小細胞肺癌で、70 才以下、ECOG Performance Status (PS) 0-1、測定可能病変を有 し、主要臓器機能が保持された症例とする。 治療内容は、EP/AH-TRT を実施後、CODE 療法 6 週 | | |
| 武田 晃司 | 大阪市立総合医療セン ター | 部長 | | | |

間あるいは AC 療法 3 コースの治療を実施する。

EP 療法： エトポシド 100 mg/m² day 1,2,3
シスプラチン 80 mg/m² day 1
加速多分割胸部放射線療法(AH-TRT) : 45Gy/30fr./3weeks
CODE 療法： シスプラチン 25mg/m² week 1-6
ピンクリスチン 1mg/m² week 2, 4, 6
ドキシソルピシン 40mg/m² week 1, 3, 5
エトポシド 80mg/m² x3d week 1, 3, 5
AC 療法： アムルピシン 40mg/m² day 1-3
シスプラチン 60mg/m² day 1

3 週毎に 3 コース

予定症例数は、80 例、集積期間は 1.5 年、追跡 5 年とする。

(倫理面の配慮)

ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則、臨床研究に関する倫理指針(平成 21 年厚生労働省)に従い以下を遵守する。(1)各施設 IRB 承認を必須とする。(2)説明文書を用いた十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意思による同意を本人より文書で得る。(3)直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。(4)臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

(1)EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性確認試験の最終解析結果

本試験には 21 例が登録され、その実施可能性が確認された。21 例全例が EP/AH-TRT を完了し、18 例(86%)が AC 療法 3 コースを完遂した。Grade 4 の好中球減少は 17 例(81%)に認められたが、治療関連死はなかった。奏効率は 95%、1 年/2 年無再発生存割合は 62%/52%、1 年/2 年生存割合は 95%/81%であった。

(2)ランダム化第 II 相試験

平成 21 年に JCOG プロトコール審査委員会に実施計画書の審査を申請、平成 23 年 3 月に最終承認を得た。平成 23 年 5 月に第 1 例目が登録され、平成 25 年 3 月末まで 68 例が一次登録されている。現時点 560 例が、EP/AH-TRT 療法を終え、二次登録(無作為化割り付け)に移行している。

平成 24 年 8 月の定期モニタリングでは、二次登録に移行した 38 例の解析において、EP/AH-TRT 療法の効果は CR 2、PR 24、NE 2 であり、割り付けられた 2 群間(CODE 群 20 例、AC 群 18 例)での背景因子に大きな偏りはなかった。CODE 群では、2 例が治療中止(それぞれ汎血球減少、痙攣発作のため)、11 例が 3 コースの治療完了、7 例が治療中、AC 群では、1 例が治療中止(Grade 4 の ALT 上昇のため)、9 例が 3 コースの治療完了、7 例が治療中、1 例がデータ未回収であった。Grade 3/4

の貧血・血小板減少・好中球減少は、CODE 群(n=13)、AC 群(n=11)でそれぞれ 62・39・69%、18・36・91%であった。Grade 3/4 の非血液毒性は、CODE 群で食欲不振 1 例、AC 群でビリルビン上昇 1 例、ALT 上昇 1 例、発熱性好中球減少 5 例、疲労 1 例であり、治療関連死を含む早期死亡の報告はなかった。追跡中の放射線治療晩期反応として、Grade 3 の肺臓炎・呼吸困難を両群とも 1 例に認めている。腫瘍増悪は 7 例に認められている。

D. 考察

我々は、限局型小細胞肺癌に対する標準的治療として、EP/AH-TRT 療法後 EP3 コースの治療法を確立した。次いで EP/AH-TRT 療法後の IP3 コースの治療を考案し、有用性を検証する第 III 相試験(JCOG0202)の登録を完了している。今回、評価する EP/AH-TRT 療法後の CODE 療法あるいは IP3 コースは、いずれも日本で考案された、現時点で最も期待される治療法といえる。EP/AH-TRT 療法後の IP3 コースの安全性確認試験では、血液毒性は高度であるものの、忍容可能と判断した。無増悪生存期間、全生存期間はいずれも良好であった。ランダム化第 II 相試験は、平成 23 年 5 月に第 1 例目が登録され、平成 25 年 3 月末までに 68 例が集積されている。毒性においても、グレード 4 の ALT 上昇を 1 例にみとめたが、他にはとくに大きな問題はないと判断している。

我々は、新たな治療法の確立によって、5 年生存率が現状より 10%程度向上することを期待している。我が国の全肺癌死亡数は年間 7 万人にのぼる。小細胞肺癌は全肺癌の約 15%を占め、その半数近くは限局型である。限局型小細胞肺癌の治癒率の向上は国民福祉への多大なる貢献であると同時に、再発後の化学療法、姑息的放射線療法、支持療法とこのための入院などの医療費を削減する経済的効果も大きいと思われる。さらにこの成果は、世界のトップにある我が国の肺癌治療のレベルの高さを改めて世界に示すこととなり、医療の発展のための国際協調の中で極めて大きな貢献となると考える。

E. 結論

限局型小細胞肺癌に対する次期第 III 相試験の試験治療を選択する目的で、EP/AH-TRT 後の AC 療法の安全性を確認後、「EP/AH-TRT 後の CODE 療法と AC 療法のランダム化第 II 相試験」を開始した。平成 25 年 3 月までに 68 例が登録されており、平成 25 年中に登録を完了する見込みである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Niho, S., Yamanaka, T., Umemura, S., Matsumoto, S., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu,

- H., Ohe, Y. Renal Toxicity Caused by Brand-name Versus Generic Cisplatin: A Comparative Analysis. *Jpn J Clin Oncol.*, in press, 2013.
- 2) Shukuya, T., Takahashi, T., Harada, H., Ono, A., Akamatsu, H., Taira, T., Kenmotsu, H., Naito, T., Murakami, H., Endo, M., Takahashi, K., Yamamoto, N. Chemoradiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. *Jp J Clin Oncol.*, 43(2): 176-183, 2013.
 - 3) Wakuda, K., Kenmotsu, H., Naito, T., Akamatsu, H., Ono, A., Shukuya, T., Nakamura, Y., Tsuya, A., Murakami, H., Takahashi, T., Endo, M., Nakajima, T., Yamamoto, N. Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.*, in press, 2013.
 - 4) Makihara, RA., Makino, Y., Yamamoto, N., Yokote, N., Nokihara, H., Sekine, I., Ohe, Y., Tamura, T., Yamamoto, H. Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy. *Jpn J Clin Oncol.*, 42(12):1187-1191, 2012.
 - 5) Ogawa, S., Horio, Y., Yatabe, Y., Fukui, T., Ito, S., Hasegawa, Y., Mitsudomi, T., Hida, T. Patterns of recurrence and outcome in patients with surgically resected small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.*, 17(3):218-224, 2012.
 - 6) Higashiguchi, M., Suzuki, H., Hirashima, T., Kobayashi, M., Goya, S., Okamoto, N., Matsuura, Y., Tamiya, M., Morishita, N., Kawase, I. Long-term Amrubicin Chemotherapy for Small-cell lung Cancer. *Anticancer Res.*, 32(4):1423-1427, 2012.
 - 7) Fujii, M., Hotta, K., Takigawa, N., Hisamoto, A., Ichihara, E., Tabata, M., Tanimoto, M., Kiura, K. Influence of the timing of tumor regression after the initiation of chemoradiotherapy on prognosis in patients with limited-disease small-cell lung cancer achieving objective response. *Lung Cancer*, 78(1):107-111, 2012.
 - 8) Ono, A., Naito, T., Ito, I., Watanabe, R., Shukuya, T., Kenmotsu, H., Tsuya, A., Nakamura, Y., Murakami, H., Kaira, K., Takahashi, T., Kameya, T., Nakajima, T., Endo, M., Yamamoto, N. 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.
 - 9) Ohe, M., Oshita, F., Kenmotsu, Y., Sugiura, M., Murakami, S., Kondo, T., Saito, H., Yamada, K. Nedaplatin and irinotecan for patients with recurrent small cell lung cancer. *J Exp Ther Oncol.*, 10(1):65-69, 2012.
 - 10) Niho, S., Kubota, K., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Nihei, K., Ohe, Y., Nishiwaki, Y. Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. *J Thorac Oncol.*, 6(4):796-800, 2011.
 - 11) Suyama, K., Naito, Y., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y., Ohe, Y. Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Intern Med.*, 50(4):335-338, 2011.
 - 12) Yoh, K., Kenmotsu, H., Yamaguchi, Y., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Ohe, Y., Saijo, N., Nishiwaki, Y. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol.*, 5(9):1435-1438, 2010.
 - 13) Tomita, N., Kodaira, T., Hida, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Nakahara, R., Inokuchi, H. The impact of radiation dose and fractionation on outcomes for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 76(4):1121-1126, 2010.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)
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

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 |
|---|--|---|----------------------|--------|-----------|------|
| 1 | Niho, S., Yamanaka, T., Umemura, S., Matsumoto, S., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., <u>Ohe, Y.</u> | Renal Toxicity Caused by Brand-name Versus Generic Cisplatin: A Comparative Analysis. | Jpn J Clin Oncol. | | in press | 2013 |
| 2 | Shukuya, T., Takahashi, T., Harada, H., Ono, A., Akamatsu, H., Taira, T., Kenmotsu, H., Naito, T., Murakami, H., Endo, M., Takahashi, K., <u>Yamamoto, N.</u> | Chemoradiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. | Jp J Clin Oncol. | 43(2) | 176-183 | 2013 |
| 3 | Wakuda, K., Kenmotsu, H., Naito, T., Akamatsu, H., Ono, A., Shukuya, T., Nakamura, Y., Tsuya, A., Murakami, H., Takahashi, T., Endo, M., Nakajima, T., <u>Yamamoto, N.</u> | Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer. | Am J Clin Oncol. | | in press | 2013 |
| 4 | Makihara, RA., Makino, Y., Yamamoto, N., Yokote, N., Nokihara, H., Sekine, I., Ohe, Y., <u>Tamura, T.</u> , Yamamoto, H. | Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy. | Jpn J Clin Oncol. | 42(12) | 1187-1191 | 2012 |
| 5 | Ogawa, S., Horio, Y., Yatabe, Y., Fukui, T., Ito, S., Hasegawa, Y., Mitsudomi, T., <u>Hida, T.</u> | Patterns of recurrence and outcome in patients with surgically resected small cell lung cancer. | Int J Clin Oncol. | 17(3) | 218-224 | 2012 |
| 6 | Higashiguchi, M., Suzuki, H., <u>Hirashima, T.</u> , Kobayashi, M., Goya, S., Okamoto, N., Matsuura, Y., Tamiya, M., Morishita, N., Kawase, I. | Long-term Amrubicin Chemotherapy for Small-cell lung Cancer. | Anticancer Res. | 32(4) | 1423-1427 | 2012 |

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| | | | | | | |
|----|--|--|-------------------------------|-------|-----------|------|
| 7 | Fujii, M., Hotta, K., Takigawa, N., Hisamoto, A., Ichihara, E., Tabata, M., Tanimoto, M., <u>Kiura, K.</u> | Influence of the timing of tumor regression after the initiation of chemoradiotherapy on prognosis in patients with limited-disease small-cell lung cancer achieving objective response. | Lung Cancer | 78(1) | 107-111 | 2012 |
| 8 | Ono, A., Naito, T., Ito, I., Watanabe, R., Shukuya, T., Kenmotsu, H., Tsuya, A., Nakamura, Y., Murakami, H., Kaira, K., Takahashi, T., Kameya, T., Nakajima, T., Endo, M., <u>Yamamoto, N.</u> | 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 |
| 9 | Ohe, M., <u>Oshita, F.</u> , Kenmotsu, Y., Sugiura, M., Murakami, S., Kondo, T., Saito, H., Yamada, K. | Nedaplatin and irinotecan for patients with recurrent small cell lung cancer. | J Exp Ther Oncol. | 10(1) | 65-69 | 2012 |
| 10 | Niho, S., Kubota, K., Yoh, K., Goto, K., Ohmatsu, H., Nihei, K., <u>Ohe, Y.</u> , Nishiwaki, Y. | Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. | J Thorac Oncol. | 6(4) | 796-800 | 2011 |
| 11 | Suyama, K., Naito, Y., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y., <u>Ohe, Y.</u> | Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. | Intern Med. | 50(4) | 335-338 | 2011 |
| 12 | Yoh, K., Kenmotsu, H., Yamaguchi, Y., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., <u>Ohe, Y.</u> , Saijo, N., Nishiwaki, Y. | Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. | J Thorac Oncol. | 5(9) | 1435-1438 | 2010 |
| 13 | Tomita, N., Kodaira, T., <u>Hida, T.</u> , Tachibana, H., Nakamura, T., Nakahara, R., Inokuchi, H. | The impact of radiation dose and fractionation on outcomes for limited-stage small-cell lung cancer. | Int J Radiat Oncol Biol Phys. | 76(4) | 1121-1126 | 2010 |

