

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三教室 教授

研究要旨：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らなかった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にCR例以外に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告され、世界的にはこれが標準となっている。しかし、この報告では、CT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。我が国ではMRIの普及は海外と比較し抜きんでおり、脳転移の有無をMRIにて初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。そのため、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困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、進展型小細胞肺癌症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を実施した。Primary endpoint：全生存期間、Secondary endpoints：脳転移発症率、無増悪生存期間、PCIの毒性として、無治療群と比較してPCI群の優越性を検討するものである。予定登録数を330例とし2回の中間解析を予定した。1回目の中間解析により、PCI群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011と示されたため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。今後は、予定された症例追跡を実施し、Primary endpointである生存期間、および各種Secondary endpointsを確定する。

分担研究者 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

分担研究者 山中竹春
国立がん研究センター東病院先端医療開発支援室 室長

分担研究者 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

分担研究者 高橋利明
静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科 部長

分担研究者 後藤功一
国立がん研究センター東病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療センター・呼吸器病学、臨床腫瘍学 部長

分担研究者 金田裕靖
近畿大学医学部・臨床腫瘍学・腫瘍内科 講師

分担研究者 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

分担研究者 軒原 浩
国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 原田英幸
静岡県立静岡がんセンター・放射線治療科 医長

分担研究者 武田晃司
大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科 部長

分担研究者 大泉聡史
北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 講師

分担研究者 井上 彰
東北大学病院臨床試験推進センター・臨床腫瘍学 特任准教授

分担研究者 澤 祥幸
岐阜市民病院・呼吸器科・腫瘍内科診療局長

分担研究者 吉岡弘鎮
財団法人倉敷中央病院・呼吸器内科・外来化学療法センター 医長・センター一部長兼務

A . 研究目的

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) に対する予防的全脳照射 (PCI) に関しては、初回治療の効果が完全寛解 (CR) の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らなかった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にED-SCLCにおいて初回治療奏効例 (CR以外も可) に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告された (N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)。しかしながらこの報告については (1) 治療開始時にCT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。 (2) 我が国ではMRIあるいはCTにより脳転移の有無を初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。また、脳転移検出

能に優れるMRIの普及は海外と比較し抜きんでている。

(3) PCIの照射線量、照射回数に大きなばらつきがあり、化学療法レジメンも統一されていない。 (4) 脳転移再発時の治療についても、定位脳放射線治療が広く普及している。

などの理由から、我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、ED-SCLC症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を計画した。

本試験の結果は、国内の多くの施設で日常臨床に導入可能な我が国発のエビデンスであり、参加施設が全国に広がることから質の高いがん医療水準の均てん化を推進することにもつながる。また、日本における脳MRIによる画像診断等の浸透を世界に対してアピールすることが可能となる。

B . 研究方法

< 研究対象 >

1. 初回化学療法開始前に脳画像検査にて明らかな脳転移を認めない進展型小細胞肺癌症例
2. 2コース以上の初回化学療法に対して腫瘍縮小がみられた症例
3. 初回化学療法終了後かつ登録前4週以内の脳MRI画像検査で脳転移が認められない。
4. 同意取得時年齢が20 歳以上
5. 登録時PS (ECOG) が0 - 2
6. 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
7. 頭部あるいは頸部への放射線治療の既往がない。
8. 臨床上問題となる精神疾患あるいは身体的合併症を有さない。
9. 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。

< 試験方法 >

PCI 非施行群に対し PCI 群の生存期間に対する優越性を検討するランダム化第 III 相試験
評価項目

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 脳転移発症率, 無増悪生存期間, PCIによる毒性

症例数設定

PCI非施行群の2年生存率を10~15%と仮定し、ハザード比=0.71のもとでは、PCI施行群は20

~26%の2年生存率を達成できることになる。このとき、 $\alpha = 0.05$ (両側), 検出力85%のもとで、必要な総イベント数(死亡数)は約300例と計算される(Freedmanの方法による)。登録期間、追跡期間を考慮し、片群165例, 両群計330例を予定登録数とする。

中間解析・効果安全性評価委員会
本試験では2回の中間解析を実施する。1回目の中間解析は予定登録数の1/2の登録が得られた時点のデータを用いて行い、2回目の中間解析は登録が終了し全ての登録患者のプロトコル治療が終了する時点のデータを用いて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

中間解析の結果は、独立効果安全性評価委員会に報告し、継続の可否について検討する。

登録, 割付
委託契約を締結して非営利活動法人西日本がん研究機構(WJOG)のデータセンターを使用する。登録はWJOGデータセンターでの中央登録方式とする。ランダム割り付けに際しては年齢(70歳以上/70歳未満)を調整因子とし、PS(0-1/2)、施設、化学療法に対する効果(CR・Partial Response(PR)/ Minor Response(MR))を動的割り付け因子とする。

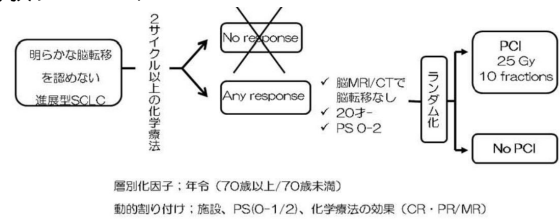
<治療方法>
最終化学療法開始から4-6週以内に以下の方法でPCIを行う。
1回2.5Gy, 1日1回, 週5日, 計10回, 総線量25Gy, 総治療期間12日間, 許容総治療期間28日間とした。

<効果・毒性の評価>
PCIにより予期される有害反応には、PCI治療中の有害事象として脱毛, 皮膚炎, 頭痛, 食欲不振, 悪心・嘔吐, めまい, 倦怠感, 眠気などがあり、PCI後の晩期障害として認知力低下, 歩行障害, 排尿障害, 白質脳症などが知られている。PCI終了後3カ月後, 6か月後, 9か月後, 12か月後, 18か月後, 24ヶ月後に、PCI関連有害事象, 脳転移の有無, 認知機能, PSを評価する。

<倫理面への配慮>
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、以下の事項を厳守した。登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得

する。
個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては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ーを確保し、個人情報の保護を厳守する。
効果安全性評価委員会を組織し、研究者の第三者的監視を行う。

試験シエーマ



C. 研究結果

本試験については Japan Clinical Oncology Group(JCOG)肺がん内科グループ及び WJOG 呼吸器グループの主要施設を網羅する研究体制を確立し(全国で57施設が参加)、平成21年4月から症例登録を開始しており、本事業開始前の段階で153例が登録されていた。本事業1年目(平成24年度)には、55例の登録があり総計208例と予定通りの進捗であった。事業2年目(平成25年度)に入り、中間解析を実施したところ、PCI施行群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011であったため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。脳転移の発生率はPCI実施により優位に減少した($P < 0.001$)。

患者背景

	PCI 施行群 n=84	PCI 未施行群 n=79
年齢		
範囲	43-83	37-86
中央値	69 歳	68 歳
性別		
男性	68 人	70 人
女性	16 人	9 人
PS		
0-1	80 人	77 人
2	4 人	2 人
化学療法の効果		
CR	10 人	12 人
PR・MR	74 人	67 人

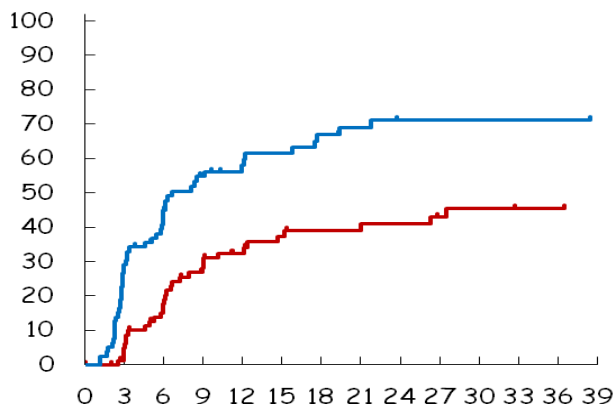
PCI 実施状況

総線量	n=81*
= 25 Gy	81
< 25 Gy	0
> 25 Gy	0
PCI の期間	
中央値	14 days
範囲	10-23 days

*: PCI 群の 3 人は PCI 実施せず

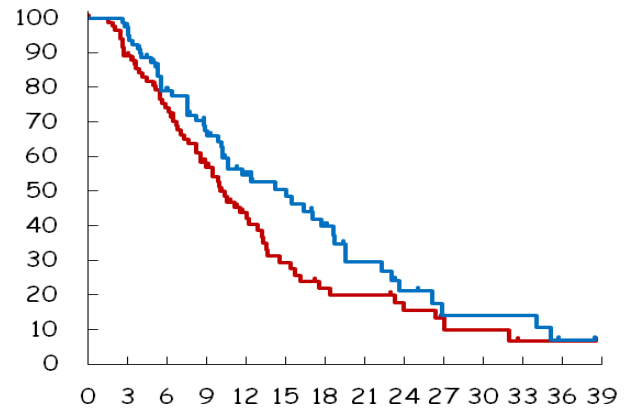
脳転移の発現状況

青線：PCI 未施行群、赤線：PCI 施行群
 横軸：無作為化からの時間（月）
 縦軸：脳転移発生率（%）



全生存期間

青線：PCI 未施行群、赤線：PCI 施行群
 横軸：無作為化からの時間（月）
 縦軸：生存率（%）



今後は、予定された症例追跡を実施し、Primary endpoint である生存期間、および各種 Secondary endpoints を確定する。また、事業 3 年目（平成 26 年度）は、中間解析結果の各種主要学会及び論文での公表も併せて実施する予定である。

D. 考察

わが国の医療環境下での ED-SCLC に対する PCI の有用性を検討するランダム化比較試験を実施した。前述のように、本治療に関しては、欧州のグループより New England Journal of Medicine に報告され (N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)、米国や欧州の主なガイドラインに、標準的治療として記載されている。しかしながら、その実施状況がわが国の日常診療の医療現場と大きくかけ離れていたこと、ED-SCLC の腫瘍特性から（がんの増大スピードが速い）、抗がん剤治療後で他に画像で確認できる腫瘍が残存していた場合、PCI の実施により生存期間の延長が得られることが論理的に考えにくいこと、などよりわが国での再現性を確認する必要があると考え実施した。欧米のガイドラインで記載されている治療であったため、有効中止を考慮し 2 回の中間解析を予定していたが、実際には 1 回目の中間解析で無効中止と判断され、登録を中止している。本試験では PCI の有用性が示されなかったため、抗がん剤治療後に脳 MRI で真に脳転移がないことが確認された症例で、他の臓器に腫瘍が残存している場合には PCI が不要であることが証明されたと考えている。

前報の欧州の試験では、PCI施行前のMRI実施率が低頻度であったため、実際は既に脳転移を有していた症例が一定頻度で含まれており、それらの症例に放射線治療を行うことで脳転移の治療になり、結果として生存期間が延長された可能性があるのではないかと類推される。

欧米では、MRIの普及率はわが国と比較して低率であり、治療後の脳転移の有無を全症例でMRIを用いて確認することは困難である。逆に、放射線治療医はわが国と比較して充足しているため、放射線治療を実施することに困難を感じることは少ない。そのため、MRIで脳転移を確認することなく脳症状がないものを脳転移がない症例としてPCIを実施するのは、日常臨床に則していると思われる。しかしながら、わが国では逆に放射線治療医は少なくMRI装置は潤沢に普及している。そのため、化学療法後にMRIを実施して脳転移の有無の確認することは普通に実施できるのに対し、放射線治療の実施件数を増やすことは容易ではない。

それぞれの地域の医療事情に則した臨床試験を実施することが重要であることは言うまでもない。また、海外で報告された重要なエビデンスを全てわが国で確認する必要がないことも自明である。しかしながら、明らかにわが国の医療環境と異なった状況下で得られたエビデンスについては、海外の結果を鵜呑みにせず、再確認する必要があるということが確認されたことも今回の試験の重要な成果の一つであると考えている。

中間解析の結果ではPCI施行群で未施行群と比較して逆に生存期間で劣っているような生存曲線が得られている。追跡期間が不十分であるためPCIで有意に生存期間を短縮してしまうかどうかは現時点では不明である。今後、予定の追跡を行い最終的な生存期間を確定し、さらに毒性、QOLなどのデータも検討して、Secondary Endpointも含めた最終方向を行う予定である。

E . 結論

進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)で化学療法で腫瘍縮小を認めた症例に対しては、予防的全脳照射 (PCI) の実施で生存期間の延長は認めなかった

F . 健康危険情報

治療関連死亡などの重篤な有害事象は認められていない。

G . 研究発表

2014年のAmerican Society of Clinical Oncology Meetingで口演演題として採択された。