

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

再発小細胞肺癌に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究代表者 後藤 功一

独立行政法人国立がん研究センター東病院

呼吸器内科外来医長

研究要旨

再発小細胞肺癌に対する標準治療の確立を目的に、標準治療と見なされているノギテカン(NGT)療法に対して、我が国で新しく開発されたシスプラチン+エトポシド+イリノテカン(PEI)療法の優越性を多施設共同第III 相比較試験において検証する。本臨床試験は、平成 19 年 8 月 Japan Clinical Oncology Group (JCOG)プロトコール審査委員会の承認を経て、平成 19 年 9 月 20 日より開始となり、参加各施設における倫理審査委員会の承認を経て、平成 20 年 1 月より本格的に症例登録が始まった。症例集積ペースが予定よりもやや遅かったが、当初の集積期間 4 年間より約 1 年間遅れて、平成 24 年 11 月 19 日に 180 例の予定症例集積が完了した。平成 26 年 3 月でイベント（死亡例）が 154 例となり、目標イベント 151 例に到達したため、最終解析を行い、結果を学会等で公表する予定である。

研究分担者

田村友秀	国立がん研究センター中央病院	科長
森 清志	栃木県立がんセンター	副病院長
岡本浩明	横浜市立市民病院	部長
山本信之	静岡県立静岡がんセンター	副院長 (24 年度)
高橋利明	静岡県立静岡がんセンター	部長 (25 年度)
横山 晶	新潟県立がんセンター新潟病院	院長
樋田豊明	愛知県がんセンター中央病院	部長
今村文生	大阪府立成人病センター	部長
中川和彦	近畿大学医学部	教授
武田晃司	大阪市立総合医療センター	部長
木浦勝行	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
細見幸生	東京都立駒込病院	医長

里内美弥子	兵庫県立がんセンター	部長
近森研一	山口宇部医療センター	医長
瀬戸貴司	九州がんセンター	医師
工藤新三	大阪市立大学大学院医学研究科	准教授
湊 浩一	群馬県立がんセンター	医療局長
澤 祥幸	岐阜市民病院	診療局長
西尾誠人	がん研究会有明病院	部長
野上尚之	四国がんセンター	医長

A. 研究目的

再発小細胞肺癌（初回治療が奏効して、治療終了から 90 日以上経過して再発を認めた sensitive relapse）を対象にして、現在の標準的治療法と見なされるノギテカン(NGT)療法に対するシスプラチン+エトポシド+イリノ

テカン療法(PEI 療法)の優越性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

全国 40 施設の研究グループによる多施設共同第 III 相比較試験で、エンドポイントは生存期間である。生存期間中央値(MST)を 8 ヶ月から 12 ヶ月に向上させることを見込んでいる。

対象患者は、再発小細胞肺癌(初回治療が奏効して、治療終了から 90 日以上経過して再発を認めた sensitive relapse)であり、小細胞肺癌に対する外科的切除術の既往がなく、初回治療としてプラチナ製剤を含む併用化学療法または放射線化学療法を受けており、75 才以下、ECOG Performance Status (PS) 0-2、主要臓器機能が保持されており、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者である。

JCOG データーセンターでの中央登録、無作為化割り付けを行う。なお、割付調整因子は、PS、再発時病期、施設である。

治療内容は、NGT 療法、あるいは PEI 療法を行う。NGT 療法は、ノギテカン 1.0 mg/m^2 (day1-5)、3 週間隔、4 コースとする。PEI 療法は、第 1 週目：シスプラチン(25 mg/m^2 , day 1) + エトポシド(60 mg/m^2 , day 1-3)、第 2 週目：シスプラチン(25 mg/m^2 , day 1) + イリノテカン(90 mg/m^2 , day 1)の 2 週間を 1 コースとして 5 コース(計 10 週)の治療法である。PEI 療法は、1 コース目の第 8 日目より G-CSF を抗癌剤投与日以外に連日投与する。

中間解析は 1 回、安全性モニタリングは原則年 2 回。予定症例数は 180 例で、症例集積期間は当初は 4 年間の予定であったが、症例集積ペースが遅いため、6 年間に延長した。最新のモニタリングレポートにおいて、全患者の MST が 16 ヶ月であり、研究計画時に想定された 10 ヶ月よりもかなり良好なため、最終解析は、症例集積終了後 1 年から 2 年へ延長した。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者に登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、直接個人が識別できる

情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。

4) JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性的の確保に努める。

C. 研究結果

全国の肺癌臨床研究の主要 40 施設で研究グループを組織し、平成 19 年 9 月 20 日より本試験を開始した。症例集積ペースが予定よりもやや遅かったため、登録期間を 2 年間延長した結果、平成 24 年 11 月 19 日に目標症例数である 180 例の登録が完了した。平成 22 年 9 月に行われた JCOG 効果・安全性評価委員会の中間解析審査においても本試験の継続が認められており、当初の予定より 1 年遅れて約 5 年間で症例集積が完了した。平成 26 年 3 月でイベント(死亡例)が 154 例となり、目標イベント 151 例に到達したため、最終解析を行い、6 月の米国臨床腫瘍学会で最終結果を報告する予定である。

平成 26 年度後期定期モニタリングレポートによる 180 例の解析では、NGT 療法と PEI 療法それぞれにおけるグレード 3 以上の好中球減少 85.6% vs. 83.3%、ヘモグロビン減少 27.8% vs. 84.4%、血小板減少 27.8% vs. 41.1%、下痢 0% vs. 7.8%、発熱性好中球減少 6.7% vs. 31.1%であり、毒性は明らかに PEI 療法が強かった。治療関連死亡は NGT 群で 2 例、PEI 療法で 1 例認めた。一方、平成 26 年 2 月 20 日現在の両群合わせた 180 例の MST は 15.5 ヶ月であり、現時点で両群の差を知ることは出来ないが、高い治療効果が期待される。

D. 考察

小細胞肺癌は全肺癌の 10-15%を占め、非小細胞肺癌に比べると化学療法や放射線療法の感受性が高く、初回治療に対する奏効率は限局型で 80-100%、進展型で 60-80%である。しかし、80-90%の小細胞肺癌は再発を来し、5 年生存率は限局型で約 25%、進展型で 0-5%であり、小細胞がん全体の 5 年生存率は 10%未満と不良である。再発後の化学療法に対する反応は悪く、再発から死亡までの MST は 3-4 ヶ月と言われて来た。

近年、再発小細胞肺癌は、初回化学療法が奏効し、治療終了から 60-90 日以上経過して再発を認める sensitive relapse と、初回治療が奏効しない、あるいは奏効しても 60-90 日以内に再発を認める refractory relapse の 2 つに分類されて、臨床研究が行われてきた。これは、

この 2 群で化学療法の効果や生存期間に差を認めるためである。例えば、NGT 療法でみると、奏効率、MST は、sensitive relapse では 14-37%、25-37 週、refractory relapse では 6-11%、16-20 週である。

現在までに再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) を対象とした 4 つの大規模な第 III 相試験が報告されている。NGT 療法とシクロホスファミド+アドリマイシン+ビンクリスチン (CAV) 療法を比較した第 III 相試験では、MST: 25.0 週対 24.7 週と有意差を認めなかったが、再発に伴う症状の改善では NGT 療法が優れていた。NGT 療法の経口投与法と静脈投与法の比較試験では、奏効率、生存に有意差を認めず、毒性も同程度であった。また、NGT 療法の経口投与と無治療の第 III 相試験では、NGT 療法の有意な MST の延長 (26 週対 14 週) を認めた。2011 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) では、NGT 療法とアムルビシン療法の第 III 相試験の結果が報告されたが、生存に有意差を認めなかった。再発小細胞肺癌に対する標準的化学療法は確立していないが、上記 4 つの第 III 相試験の結果に基づいて、世界的に NGT 療法が再発小細胞肺癌に対する標準治療とみなされている。そこで、再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) に対する標準治療の確立を目指して、NGT 療法と我々が開発した PEI 療法の第 III 相比較試験を実施し、平成 24 年 11 月に 180 例の症例集積が完了した。平成 26 年 3 月で目標イベント数に到達したため、最終解析を行い、最終結果を公表する予定である。

E. 結論

「再発小細胞肺癌に対する標準的治療法の確立に関する研究」では、「再発小細胞肺癌に対する NGT 療法と PEI 療法を比較する第 III 相試験 (JCOG0605)」を平成 19 年 9 月 20 日より多施設共同試験として開始し、平成 24 年 11 月 19 日に 180 例の予定症例集積が完了した。平成 26 年 3 月で目標イベント数に到達したため、最終解析を行い、最終結果を公表する予定である。

F. 健康危険情報

厚生労働省に報告した健康危険情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Takeda Y, Kudoh S, Atagi S, Satouchi M, Kiura K, Nogami N, Endo M, Watanabe H,

Tamura T. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). Lung Cancer. 2014, 84(1): 67-72.

2. Sekine I, Okamoto H, Horai T, Nakagawa K, Ohmatsu H, Yokoyama A, Katakami N, Shibuya M, Saijo N, Fukuoka M. A Randomized Phase III Study of Single-Agent Amrubicin Vs. Carboplatin/Etoposide in Elderly Patients With Extensive-Disease small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2014, 15(2): 96-102.
3. Misumi Y, Nishio M, Takahashi T, Ohyanagi F, Horiike A, Murakami H, Kenmotsu H, Yamamoto N, Ishii M, Shimokawa T, Hida N, Okamoto H. A Feasibility Study of Carboplatin Plus Irinotecan Treatment for Elderly Patients with Extensive Disease Small-cell Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014, 44(2): 116-21.
4. 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. 2013, in press.
5. Kudo K, Ohyanagi F, Horiike A, Miyauchi E, Tanaka H, Yanagitani N, Saito R, Kaburaki K, Sakatani T, Horai T, Nishio M. A Phase II study of S-1 in relapsed small cell lung cancer. Molecular and Clinical Oncology. 2013, 1: 263-6.
6. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, Yokoyama A, Imamura F, Takeda K, Negoro S, Harada M, Okamoto H, Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H, Matsui K, Nakagawa K, Shibata T, Saijo N, Tamura T. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2013, 15(1): 106-13.
7. Hosokawa M, Yoshikawa T, Negishi R, Yoshino T, Koh Y, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T, Yamamoto N, Kikuhara Y,

- Kanbara H, Tanaka T, Yamaguchi K, Matsunaga T. Microcavity array system for size-based enrichment of circulating tumor cells from the blood of patients with small-cell lung cancer. *Anal Chem.* 2013, 85(12): 5692-8.
8. 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. *Jpn J Clin Oncol.* 2013, 43(2): 176-83.
 9. Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Shimokawa M, Ichinose Y. An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. *Lung Cancer.* 2013, 81: 487-90.
 10. Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res.* 2013, 33(3): 1175-9.
 11. Kubo T, Takigawa N, Osawa M, Harada D, Ninomiya T, Ochi N, Ichihara E, Yamane H, Tanimoto M, Kiura K. Subpopulation of small-cell lung cancer cells expressing CD133 and CD87 show resistance to chemotherapy. *Cancer Sci.* 2013, 104(1): 78-84.
 12. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012, 30(14): 1692-8.
 13. Ono A, Naito T, Ito I, Watanabe W, 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.* 2012, 76(3): 439-44.
 14. Naito T, Tanaka F, Ono F, Yoneda K, Takahashi T, Murakami H, Nakamura Y, Tsuya A, Kenmotsu H, Shukuya T, Kaira K, Koh Y, Endo M, Hasegawa S, Yamamoto N. Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012, 7(3): 512-19.
 15. 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.* 2012, 17(3): 218-24.
 16. Ochi N, Hotta K, Takigawa N, Oze I, Fujiwara Y, Ichihara E, Hisamoto A, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. Treatment-related death in patients with small-cell lung cancer in phase III trials over the last two decades. *PLoS One.* 2012, 7(8): e42798.
 17. 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.* 2012, 78(1): 107-11.
 18. Tsuchida T, Yamane H, Ochi N, Tabayashi T, Hiraki A, Nogami N, Takigawa N, Kiura K, Tanimoto M. Cytotoxicity of activated natural killer cells and expression of adhesion molecules in small-cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2012, 32: 887-92.

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