総括報告書

JCOG0605:「再発小細胞肺癌に対するノギテカン療法(NGT 療法)と、シスプラチン＋エトポシド＋イリノテカン療法(PEI 療法)を比較する第 III 相試験」

2018 年 2 月 1 日
研究事務局:後藤 功一　国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
研究代表者:後藤 功一　国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
グループ代表者:大江 裕一郎　　国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

0. 試験概要

試験の目的:初回化学療法もしくは初回化学放射線療法が奏効し、治療終了後 90 日以降に再発(sensitive relapse)した小細胞肺癌患者を対象として、ノギテカン療法(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。

対象:プラチナ製剤を含む初回化学療法(または化学放射線療法)が奏効し、初回治療の終了日から 90 日以上経過して画像にて再発が確認された小細胞肺癌患者。年齢 20-75 歳。PS 0-2。

治療の概要:

A 群:ノギテカン療法(NGT 療法) 1.0 mg/m^2 day 1-5、3 週を 1 コースとして、4 コースまで施行。

B 群:シスプラチン＋エトポシド＋イリノテカン療法(PEI 療法)

シスプラチン 25 mg/m^2 day 1, 8、エトポシド 60 mg/m^2 day 1-3、イリノテカン 90 mg/m^2 day 8、2 週を 1 コースとして、5 コースまで施行。

いずれかの治療群に 1:1 でランダムに割り付け

Primary endpoint:全生存期間

Secondary endpoints:無増悪生存期間、有害事象、奏効割合

予定登録数:180 例、登録期間:6 年、追跡期間:登録終了後 1 年

1. 背景

1970 年代以降、多剤併用化学療法が小細胞肺癌に対する標準治療法と考えられ、初回化学療法の奏効割合は 70-80%と高い奏効が認められるが、その大部分の患者で再発を来たし、5 年生存率は 10%未満と予後不良であり、有効な二次治療法の開発が望まれている。

再発小細胞肺癌の化学療法に対する感受性に関しては、

1) 初回治療の終了から再発までの期間が長いこと(一般的に 3 か月以上経過して再発を認めた場合)
2) 初回化学療法により腫瘍縮小効果が認められたこと

以上の 2 点を共に満たす患者が sensitive case とされ、再発時の化学療法が効きやすいと考えられている。一方、上記 1) 2)を満たさない refractory case は、化学療法の効果が乏しく、再発時の治療方法の選択に難渋する場合が多く、予後不良である。現時点で再発小細胞肺癌(sensitive case)に対する標準的な化学療法は確立していないが、再発時の全身状態を考えると、一般的に単剤の化学療法が施行される場合が多く、これまで報告されている第 II 相試験の結果や、第 III 相試験の結果に基づき、国内外で最も一般的に使用され、標準的治療とみなされるレジメンは、ノギテカン単剤による化学療法である。

再発小細胞肺癌に対して、イリノテカン、エトポシドが比較的良好な成績を示している。また、これらの薬剤を含むシスプラチン＋エトポシド療法、シスプラチン＋イリノテカン療法は、未治療例に対する標準的化学療法となっており、イリノテカン、エトポシドはいずれも再発小細胞肺癌の治療における key drug と考えられている。

JCOG 肺がん内科グループでは、イリノテカン、エトポシドの 2 剤と、シスプラチンの 3 剤の組み合わせによる weekly chemotherapy(PEI 療法)の第 I/II 相試験(JCOG9507)を実施した。その結果、至適投与

量は、シスプラチン 25 mg/m^2、エトポシド 60 mg/m^2、イリノテカン 90 mg/m^{2}と決定した。この至適投与量を用いて、国立がんセンターを中心とした 4 施設において PEI 療法の再発小細胞癌（sensitive case と refractory case の両者を含む）に対する第 II 相試験を実施した結果、sensitive case では奏効割合 78%、生存期間中央値 11.8 か月、1 年生存割合 49%と極めて良好な治療成績が認められた。

以上より、再発小細胞肺癌（sensitive case）を対象として、標準的治療とみなされる NGT 療法に対する PEI 療法の優越性を検証する第 III 相試験を計画した。

2. 試験経過

2007 年 9 月 20 日に登録が開始となり、2010 年 9 月 11 日 JCOG 効果・安全性評価委員会の中間解析にて試験の継続が承認された。当初は 4 年間で登録が完了する予定であったが、登録ペースが遅かったため、登録期間を 2 年延長した結果、2012 年 11 月 19 日に 180 例（各群 90 例）の登録が完了した。

プロトコール改訂は計 2 回行われ、その内容は以下のとおりである。

- 第 1 回（2009/5/19 承認）：研究代表者を国立がんセンター東病院 西脇裕から後藤功一へ変更するとともに、A 群：NGT 療法に新たに休止、スキップの規準を設け、治療変更規準を明確化した。
- 第 2 回（2012/2/27 承認）：登録期間を 4 年から 6 年に延長するとともに、適格規準の記載補足、B 型肝炎ウイルスに関する記載、後治療の記載を補足した。

3. 登録状況

当初は 4 年間で登録が完了する予定であったが、登録ペースが遅かったため、登録期間を 2 年延長した結果、5 年 2 か月で登録が完了した。登録可能施設は 40 施設で、国立がん研究センター東病院から 29 例、九州がんセンターから 21 例が登録され、10 例以上の登録施設が 6 施設、1～9 例の登録施設が 23 施設であった。11 施設では患者登録がなかった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

年齢中央値 64 歳（44～75 歳）、男性 155 例（86%）、再発時病期 ED（進展型：Extensive Disease）：135 例（75%）、PS 0-1：175 例（97%）であり、日常臨床で治療対象となる小細胞肺癌と比較すると、若年で全身状態が良好な患者が主に登録されたと考えられた。

5. 治療経過

プロトコールで規定されている治療を完了したのは A 群：NGT 療法 55 例（61%）、B 群：PEI 療法 60 例（67%）であり、NGT 療法では 27 例（30%）が原病の増悪、2 例（2%）が有害事象で治療を中止しているのに対して、PEI 療法では 1 例（1%）が原病の増悪、20 例（22%）が有害事象で治療を中止していた。NGT 療法で 4 コースの治療を完遂したのは 56 例（62%）、PEI 療法で 5 コースの治療を完遂したのは 64 例（71%）であった。治療関連死亡は、NGT 療法 2 例、PEI 療法 1 例に発生した。

6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱（A 群：NGT 療法、B 群：PEI 療法）は、コース開始規準不遵守／day 8 投与規準不遵守：16 例（6 例、10 例）、延期理由：31 例（25 例、6 例）、休止理由：5 例（5 例、0 例）、スキップ：1 例（1 例、0 例）、減量規準不遵守：14 例（2 例、12 例）、登録前検査欠損：14 例（6 例、8 例）、コース中の検査欠損：19 例（12 例、7 例）、有効性評価規準不遵守：13 例（6 例、7 例）、後治療規準不遵守：3 例（2 例、1 例）であり、治療開始規準、延期、減量規準に関連したものがほとんどであったが、安全性や有効性に直接影響すると考えられるものはなかった。

7. 安全性

治療関連死亡は、NGT 療法で 2 例認め、いずれも間質性肺炎に関連した死亡であり、PEI 療法で認めた 1 例は、好中球減少に伴う敗血症で死亡している。Grade 3/4 の血液毒性は NGT 療法 vs. PEI 療法

で、白血球減少：51% vs. 80%、好中球減少：86% vs. 83%、貧血：28% vs. 84%、血小板減少：28% vs. 41%であり、PEI 療法では予防的に G-CSF を併用していたにもかかわらず、Grade 3/4 の発熱性好中球減少症も 7% vs. 31%と PEI 療法で明らかに頻度が高かった。非血液毒性では、Grade 3/4 の下痢の頻度が 0% vs. 8%と PEI 療法に高かったが、その他は、いずれも 5%未満であり、両群に差を認めなかった。

8. 有効性

本試験は、primary endpoint である全生存期間において、A 群（NGT 療法）に対し B 群（PEI 療法）が有意に上回るかどうかを検証する優越性試験デザイン（片側有意水準 5%、検出力 80%、期待ハザード比 0.67）であった。2014 年 2 月 20 日データカットオフの最終解析（主たる解析）に基づくと、primary endpoint である全生存期間の生存期間中央値は、主たる解析の解析対象集団である全登録例 180 例において、A 群 12.5 か月 vs. B 群 18.2 か月であった。PS を層とした層別ログランク検定（主たる解析に位置づけた仮説検定）により算出した片側 P 値は p=0.0079 であった。この片側 P 値は最終解析までに実施された 1 回の中間解析による多重性を考慮した片側有意水準 0.04998 を下回り、B 群の全生存期間が A 群に対し統計学的に有意に優った。PS を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルによる B 群の A 群に対する HR は 0.674、90.0041% CI は[0.514-0.883]、95%CI は[0.488-0.930]であった（有意水準 0.0499793132071013 に対応するのは 90.0041 信頼区間であるため、主たる発表は 90.0041% CI を用いた）。また、ベースラインの背景因子を調整した多変量解析でも、PEI 療法は NGT 療法と比較して有意な予後因子であった（ハザード比 0.580、95%CI：0.417-0.806、p＜0.01）。

Secondary endpoints のうち、有効性に関するものは無増悪生存期間と奏効割合であった。全登録例 180 例において、無増悪生存期間中央値は A 群 3.6 か月 vs. B 群 5.7 か月（PS を層とした層別ログランク検定により算出した片側 p＜0.0001）であった。全登録例のうち測定可能病変を有した 169 例において、奏効割合は A 群 27% vs. B 群 84%（Fisher の直接確率検定により算出した両側 p＜0.0001）であった。有効性の secondary endpoints においても、PEI 療法の高い有効性が示された。

9. 考察

これまで再発小細胞肺癌に対して行われた 4 つの比較試験では、いずれもノギテカンの有効性が示されており、NGT 療法は世界的に sensitive case に対する標準治療とみなされている。中でも、シクロフォスファミド＋アドリアマイシン＋ビンクリスチン（CAV）療法と NGT 療法を比較した第 III 相試験では、NGT 療法で奏効割合 24.3%、生存期間中央値 25 週であったのに対し、CAV 療法で 18.3%、24.7 週であり、両群に有意差を認めなかった。しかし、再発に伴う呼吸困難、食欲不振、嗄声、倦怠感などの症状の改善に関しては NGT 療法の方が優れていたことから、再発小細胞肺癌に対する多剤併用療法の有効性は確認されてこなかった。本試験は、小細胞肺癌の key drug であるイリノテカン、エトポシドを用いた多剤併用療法が NGT 療法よりも有効であることを示した世界初の臨床試験である。PEI 療法は、生存期間中央値 18.2 か月、無増悪生存期間中央値 5.7 か月、奏効割合 84%という初回治療にも匹敵する高い有効性を示しており、再発小細胞肺癌（sensitive case）に対する新しい標準治療と考えられた。しかし、本試験に登録された患者は、年齢中央値 64 歳、PS 0-1 97%であり、日常臨床で主に治療対象となる再発小細胞肺癌よりも、若年で全身状態が良好な患者が主体であることを考えると、かなり選択された患者が登録された結果であることも十分に考慮しておく必要がある。

再発小細胞肺癌に対する二次化学療法は、根治が期待できない救済療法であることから、毒性が軽いことも重要である。PEI 療法は、血液毒性が強いことが問題であり、Grade 3/4 の好中球減少：83%、貧血：84%、血小板減少：41%を認め、予防的に G-CSF を併用していたにもかかわらず Grade 3/4 の発熱性好中球減少症を 31%に認めている。しかし、3～4 週毎に一括投与する通常の化学療法と異なり、PEI 療法は抗癌剤を分割して投与する週単位の化学療法であることから、毒性に応じて薬剤の減量や延期が可能であり、特に初回化学療法後に骨髄機能が低下している再発小細胞肺癌に対して安全に実施可能な治療法と考えられた。実際、治療関連死亡は 1 例のみであり、毒性はコントロール可能と考えられた。

PEI 療法は 3 剤併用療法であることから、毒性が強い化学療法ではあるが、NGT 療法と比較して、生

存期間中央値が約 6 か月延長しており、毒性に見合うだけの有効性を有する治療法であると言える。ただし、再発小細胞肺癌に対する二次化学療法が救済療法であるにもかかわらず、本試験では QOL の評価が行われていないことは重要な問題である。今後の再発小細胞肺癌に対する試験においては、QOL の評価を有効性の評価項目に組み入れることを検討する必要がある。

本試験を開始する前に、再発小細胞肺癌（sensitive case）に対する標準治療が何であるかに関して JCOG 肺がん内科グループで相当の時間を割いて議論した。初回治療と同じレジメンを再投与する re-challenge 療法を標準治療と考えるという意見もあったが、re-challenge 療法の有効性を前向きに評価したエビデンスに乏しく、4 つの比較試験の結果に基づき、世界的にも NGT 療法が標準治療とみなされていると考え、標準治療として NGT 療法を採用した。

本試験の主な問題点として、NGT 療法（ノギテカン）の投与量が 1.0 mg/m^2 と海外の標準投与量である 1.5 mg/m^2 よりも少ないことが挙げられる。しかし、これまで海外で行われた試験でも NGT 療法の血液毒性が問題となっており、35-45%に減量が必要とされていることから、海外でも 1.5 mg/m^2 は過量と考えられている。更に、1.25 mg/m^2 でも有効性に差が無いこと、4 つの試験のメタ解析の結果でも、減量することは有効性の低下には繋がらないことを報告されている。本試験の NGT 療法における生存期間中央値 12.5 か月、PFS 中央値 3.6 か月、奏効割合 27%であり、従来の試験結果と比較しても同等以上の有効性が確認されており、NGT 療法の投与量が少なく、有効性が乏しかったために、PEI 療法の優越性が示された可能性は低いと考えられた。

10. 結論と今後の方針

PEI 療法は、投与法が煩雑で、入院期間も長い治療法であり、かつ、毒性も強いため、患者・医療機関の負担を考慮すると、PEI 療法を sensitive relapse に対する標準治療と考えるためには、その有効性が NGT 療法を大きく上回る必要があると考えて、本試験を計画した。予想通り、PEI 療法の有効性が NGT 療法とし比較してかなり良好であることが確認され、PEI 療法は sensitive relapse に対する二次化学療法の標準治療と考えられた。ただし、確かに有効性が高い治療であるが、化学療法の主流が外来治療となり、入院期間の短縮が叫ばれる現在の医療状況とは、ややそぐわない面があることも否定出来ない。日常臨床においては、現場の状況を加味しながら、全身状態が極めて良好な患者の治療として PEI 療法を選択すべきと考えられた。

11. その他の考察

本試験は、再発小細胞肺癌に対して JCOG 肺がん内科グループで初めて行った比較試験であり、現在の標準治療である NGT 療法に対する多剤併用療法の優越性が世界で初めて示された臨床試験である。本試験の結果は、2016 年に Lancet Oncology に論文が掲載されており[1)]、世界的にもその重要性が評価された意義のある臨床試験と言える。

本試験を計画する際には、再発小細胞肺癌（sensitive relapse）には、誰もが納得する標準治療が存在しないため、コントロール治療を決めるのに苦労した。日本では、re-challenge 療法や、アムルビシン療法などが候補に挙がったが、比較試験の結果に基づいて世界的に標準治療と考えられている NGT 療法を標準治療として採択したのが、世界的な高評価に繋がったと思われる。我が国の臨床試験が世界的な評価を受けるためには、偏った経験に基づいた日本独特のルールに拘ることなく、あくまでも公平に世界中の臨床試験の結果を考慮し、世界基準に目線を合わせた戦略的な臨床試験を計画することが重要と考えられた。

JCOG 肺がん内科グループの班会議において、研究代表者が再発小細胞肺癌に対する比較試験を提案したのは 2002 年であり、実際に臨床試験を行い、その結果が論文化されるまで 10 年以上の期間を要している。本試験によって、PEI 療法という新しい治療法の有効性は確認されたが、試験の計画当時とは異なり、外来化学療法が主流となり、入院期間の短縮が叫ばれる現在の医療状況には、ややそぐわない治療であることも否定出来ない。今後の臨床試験は、10 年先の医療情勢、新規薬剤の登場を予想しながら、戦略的に計画する必要があることを痛感した試験でもあった。

1） Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1147-1157. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30104-8. Epub 2016 Jun 14.