総括報告書

JCOG0803:「高齢者進行非小細胞肺がんに対するドセタキセルと ドセタキセル・シスプラチン併用を比較する第 III 相ランダム化比較試験」

作成日:2017 年 12 月 25 日
研究事務局:塚田裕子 → 阿部 徹哉 (信楽園病院)
研究代表者:横山 晶 (新潟県保健衛生センター)
肺がん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)

0. 試験概要

- 試験の目的:高齢者進行非小細胞肺癌に対する、ドセタキセル・シスプラチンの併用週 1 回投与法の有用性を、ドセタキセル単剤 3 週毎投与法との比較にて検討する。
- 対象:臨床病期 IV 期もしくは根治的放射線療法の適応とならない III 期非小細胞肺癌。年齢が 70 歳以上、PS 0-1 のうちシスプラチン併用化学療法が不適切と判断される。
- 治療の概要:
  - A 群(標準治療群):ドセタキセル 60 mg/m^2、day 1、3 週毎に、プロトコール治療中止規準を満たす(例:腫瘍増大あるいは許容できない毒性の発現など)まで繰り返す
  - B 群(試験治療群):ドセタキセル 20 mg/m^2 シスプラチン 25 mg/m^2、day 1、8、15、4 週毎に、プロトコール治療中止規準を満たす(例:腫瘍増大あるいは許容できない毒性の発現など)まで繰り返す
- primary endpoint:全生存期間
- secondary endpoints:有害事象発現割合、無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、Symptom score
- 予定登録数:380 人、登録期間:4 年間、追跡期間:登録終了より 1 年

1. 背景

人口の高齢化によって高齢者非小細胞肺癌患者は増加する傾向が続いており、その多くは切除不能の進行癌である。進行非小細胞肺癌ではプラチナ製剤を含む併用療法が標準治療となっているが、高齢者では臓器機能の低下や併存症などによりプラチナ製剤の併用が困難と判断される場合が少なくない。70 歳以上の高齢者のみを対象としたランダム化比較試験の結果により、第 3 世代抗癌剤の単剤療法、本邦ではドセタキセル単剤療法が高齢者非小細胞肺癌の標準治療となっている。一方、シスプラチンを含む併用療法のレトロスペクティブな解析では若年者と高齢者で有効性や毒性の差はないとする報告もあり、高齢者においてシスプラチンの併用が有用かどうかについては結論がでていない。

シスプラチンの毒性を軽減するため毎週分割投与法を検討した「高齢進行非小細胞肺癌を対象としたドセタキセル・シスプラチン併用週 1 回投与法の第 II 相試験」において高い有効性が確認され、これに基づいて JCOG 肺がん内科グループでは、「高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとドセタキセル・シスプラチン併用を比較する第 III 相比較試験(JCOG0207)」を開始した。しかしながら、第 2 回中間解析において、primary endpoint である全生存期間は割付調整因子の 1 つである年齢(70-74 歳/75 歳以上)と治療群の間に強い交互作用(p=0.077)を認め、70-74 歳の患者群においてはドセタキセル・シスプラチ併用群が有効であることが強く示唆された。70 歳未満の標準治療がプラチナを含む 2 剤併用療法であることを考慮すると、この年齢に近い 70-74 歳について試験治療が有効であることは生物学的に合理性があると考えられた。全登録例に対する解析では事前にプロトコールで規定されていた試験中止規準は満たしていなかったが、以上の検討から、試験を継続した場合に 70-74 歳でドセタキセル単剤群に割り付けられる患

者に不利益となる可能性が高いと判断され、倫理的な観点から JCOG0207 は早期中止となった。

JCOG0207 ではドセタキセル・シスプラチン毎週分割投与の有用性を検討することに合わせて標準治療群もドセタキセルを毎週分割投与としていたが、本試験では標準治療群をドセタキセルの標準投与法である 3 週毎投与法に変更した。これは、ドセタキセルの 3 週毎投与法が本邦の承認用法であること、JCOG0207 開始以降に発表された第 III 相試験(WJTOG9904 試験)で標準的投与量が耐容可能な範囲内の毒性で使用可能であり、また、それまでの標準治療と同等以上の有効性が示されたことが理由である。以上から、再度シスプラチン追加の意義を検証するための比較試験を計画した。なお、短期間での患者登録を達成するため WJOG との共同研究(JCOG0803/WJOG4307L)として実施することとなった。

2. 試験経過

2008/10/10 より登録を開始し、2010/9/13 までに 276 人の患者が登録された(JCOG 施設より 215 例、WJOG 施設より 61 例:JCOG/WJOG 共通施設は JCOG 施設として登録)。予定登録数の約半数(2010/4/30 までに登録された 221 例を対象として第 1 回中間解析を行ったところ、試験治療群の生存曲線が標準治療群の生存曲線を下回っており、プロトコールで規定した試験中止を検討する条件に合致した。2010/9/11 に開催された効果・安全性評価委員会より無効中止勧告を受け、2010/9/13 をもって登録を中止した。登録終了後 1 年間の追跡を行い、2011/9/30 に追跡を終了した。

プロトコール改訂は計 2 回行われ、そのおもな内容は以下のとおりである。

第 1 回改訂(2010/5/12 承認)

- 割付調整因子:「術後再発」を追加し、IV 期・術後再発と扱う。
- 治療変更規準の定義修正:「休止」を削除し、「延期」を追加した。
- コース開始規準の変更:低アルブミン血症は Grade 2 以下に回復で治療開始可能に修正した。
- 試験治療群の減量規定の記載を修正した。

第 2 回改訂(2010/11/22 承認)

- 試験結果を早期公表するにあたり、後治療の実施状況や EGFR 遺伝子変異有無の調査を追加した。

3. 登録状況

早期中止のため、予定登録数 380 例に対して実際の登録数は 276 例で(JCOG、WJOG の内訳は前述のとおり)、ドセタキセル単剤 3 週毎投与法群(以下 A 群)に 137 例、ドセタキセル・シスプラチン併用週 1 回投与法群(以下 B 群)に 139 例が割り付けられた。年間 100 例程度の登録を見込んでいたが、登録ペースは予測を上回り予定登録期間の半分の約 2 年間で予定登録数の 7 割を超える 276 例が登録された。JCOG 施設(JCOG・WJOG 共通施設を含む)からは IRB 承認 39 施設中 36 施設から 1 例以上の登録があったが、WJOG 施設は IRB 承認 36 施設中 1 例以上の登録があったのは 20 施設にとどまった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題はなかった。

4. 背景因子

70 歳以上を対象とした試験であり、全ての登録患者は 70 歳以上であった。年齢中央値が 75 歳前後になることを想定していたところ、実際の年齢中央値は 76 歳であった。病期(UICC-TNM 第 5 版)(III 期:80 例、IV 期・術後再発:196 例)、PS(0:98 例、1:178 例)、性別(男性:196 例、女性:80 例)の割合は先行試験の JCOG0207 とほぼ同じで、概ね当初の見込みどおりであった。

5. 治療経過

本試験では、プロトコール治療実施コース数に上限は規定していないため、「完了」例はなく全 276 例が「プロトコール治療中止」であった。施行コース数の中央値は A 群/B 群で 4 コース/3 コースであった。治療

中止の理由は「プロトコール治療無効」が A 群:72 例、B 群:59 例であった。「有害事象による中止」には、A 群:45 例、B 群:40 例と差はなかったが、B 群の「有害事象との関連が否定できない患者拒否」が 29 例で、A 群の 18 例を大きく上回った。

6. プロトコール遵守

本試験のプロトコール逸脱は次のとおりであった。

コース開始規準の不遵守が A 群 16 例、B 群 20 例、スキップ規準の不遵守(B 群のみ)が 12 例、減量規定の不遵守が A 群 34 例、B 群 9 例であった。延期理由に関する逸脱は A 群 36 例、B 群 32 例と多かったが、ほとんどが診療や患者の都合による延期であった。プロトコール治療は両群とも概ね意図したものが施行されていたと考えられる。

なお、コース開始規準の不遵守については、特に Grade 2 低アルブミン血症でコースを開始するケースが目立った。グループ内で再検討し、Grade 2 低アルブミン血症でのコース開始は安全性には特に問題ないと考えられたため、第 1 回プロトコール改訂で「低アルブミン血症は Grade 2 以下に回復で治療開始可能」に修正した。

7. 安全性

有害事象発現割合は secondary endpoint であった。定型項目の有害事象の中で、A 群では Grade 4 好中球数減少の頻度が 67.9%で、B 群の 0.7%と比べて高く、発熱性好中球減少症は A 群のみで 14.6%に認められた。これは、本邦での高齢者非小細胞肺癌を対象とした WJTOG9904 試験のドセタキセル単剤群と概ね同様の結果であった。それ以外の定型項目について、A 群では Grade 4 の有害事象として白血球減少(8.8%)、貧血(0.7%)、低ナトリウム血症(0.7%)、アレルギー反応(0.7%)がみられ、発現割合が 10%を超える Grade 3 以上の有害事象は上記の好中球減少(88.3%)、発熱性好中球減少症(14.6%)に加えて白血球減少(62.8%)であった。一方、B 群では Grade 4 の有害事象として、上記の好中球減少(0.7%)以外に、貧血(0.7%)、低ナトリウム血症(1.5%)、高カルシウム血症(0.8%)、Grade0-2 の好中球減少を伴う肺炎(0.7%)、呼吸困難(0.7%)、肺臓炎(0.7%)がみられ、発現割合が 10%を超える Grade 3 以上の有害事象は貧血(16.1%)、低ナトリウム血症(14.6%)、食欲不振(10.8%)であった。これも先行試験 JCOG0207 のドセタキセル・シスプラチン併用群と概ね同様の結果であった。

非定型項目の重篤な有害事象としては、Grade 4 の有害事象を A 群で 2 例(心嚢液貯留、アナフィラキシーショック)と B 群で 3 例(心嚢液貯留、血栓症/血栓/塞栓症、急性心筋梗塞)に認めた。また、Grade 3 の有害事象を A 群で 6 例(低酸素血症、めまい、錯乱、消化管出血(胃)、消化管出血(下部消化管)、心室性不整脈)と B 群で 8 例(G0-2 の好中球減少を伴う感染(中耳)、便秘 2 例、疼痛(骨盤)、疼痛(背部) 2 例、消化管出血(肛門)、消化管出血(下部消化管)、血管迷走神経症状、気分変動、(疼痛(背部)、血管迷走神経症状と気分変動は同一例)に認めた。

治療関連死は B 群にのみ 4 例発生した(4/139 例(2.9%))。原因としては肺臓炎 2 例、細菌性肺炎(好中球減少を伴わない)1 例、分類不能 1 例であった。治療関連死発生の許容範囲は 3%以内と定めており、許容範囲内ではあったものの、明らかな群間差が認められた。

8. 有効性

本試験は、primary endpoint である全生存期間において、A 群に対し B 群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であった。しかしながら、2010/9/11 に行われた第 1 回中間解析において、B 群の生存曲線が A 群の生存曲線を下回っていたこと、登録を継続した場合に最終解析で B 群の優越性が証明できる可能性がベイズ流予測確率において 1%未満であったこと、B 群に治療関連死が多い傾向にあること、symptom score 調査の解析結果においても B 群の合計点数の改善割合が A 群のそれを下回っていたことから、効果・安全性評価委員会の勧告を受けて試験中止となった。主たる解析の解析対象集団である全適格例 272 例において、最終解析時の生存期間中央値は A 群 14.8 か月(95%CI:11.5-18.0)、B

群 13.3 か月(95%CI:10.1-16.3)で、割付調整因子である年齢を層とした層別 Cox 回帰による B 群の A 群に対するハザード比は 1.209(95%CI:0.914-1.600)、年齢を層とした層別ログランク検定による片側 p 値=0.91 であった。

Secondary endpoints のうち有効性に関するものは無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、symptom score であった。主たる解析の解析対象集団である全適格例 272 例において、無増悪生存期間中央値は A 群 4.3 か月(95%CI:3.4-4.9)、B 群 4.8 か月(95%CI:4.1-5.7)で、割付調整因子である年齢を層とした Cox 回帰による B 群の A 群に対するハザード比は 0.914(95%CI:0.716-1.167)、年齢を層とした層別ログランク検定による片側 p 値=0.24 であった。測定可能病変を有する適格例 260 例での奏効割合は A 群 24.4%(95%CI:17.23-32.82)、B 群 36.1%(95%CI:27.95-44.87)で、Fisher の直接確率検定の両側 p 値= 0.04 であった。完全奏効割合は両群とも 0%であった。Symptom score の解析対象集団は全登録例のうち少なくとも 1 回 SS 調査が実施された 271 例とした。Symptom score 合計点数改善割合(A 群では治療開始 9 週間後、B 群では治療開始 12 週後の symptom score 合計点数が登録前と比較して改善した患者の割合)は A 群 39.26%(30.97-48.03)、B 群 36.76%(28.67-45.45)、A 群に対する B 群のオッズ比 0.83(95% CI:0.49-1.41)、Wald 両側 p 値は 0.50 であった。繰り返し分散分析による symptom score 合計点数の調整済み平均値を算出したところ、A 群は登録時(21.2 点)・6 週(21.2 点)・9 週(21.3 点)であり、経時的変化は僅かであった。一方、B 群は登録時(21.0 点)・8 週(20.0 点)・12 週(19.4 点)であり、経時的な悪化傾向を示した。

9. 考察

本試験では進行高齢者非小細胞肺癌において、現在の標準治療であるドセタキセル単剤療法とドセタキセル・シスプラチン併用療法を比較することでシスプラチンの上乗せ効果を検証したが、中間解析、最終解析とも primary endpoint である全生存期間は併用群で劣っていた。

ドセタキセル単剤療法の有効性については本邦で行われた WJTOG9904 試験と類似した結果であり、再現性が得られた結果であった。一方で、ドセタキセル・シスプラチン併用療法については第 II 相試験や先行研究である JCOG0207 と比べて全生存期間が劣っていた。両群の背景因子を比較すると A 群で女性の割合(A 群 31%、B 群 27%)と EGFR 遺伝子変異陽性の割合がやや高くなっていた。いずれも重要な予後因子ではあるが、その差はわずかであり全生存期間に与える影響は小さいものと考えられた。唯一、奏効割合において B 群は A 群に対して良好な傾向を示したが、無増悪生存期間・全生存期間には反映されなかった。

有害事象は両群でプロファイルが異なっており、A 群では Grade 4 の好中球数減少や発熱性好中球減少症の割合が高く、それを反映して減量を要した患者の割合が高かったが、適切な減量により治療継続可能な患者が多かった。一方、B 群では発熱性好中球減少症の発症は認められず減量やスキップが少なかったものの、Grade 3 以上の貧血、低ナトリウム血症、食欲不振など有害事象の割合が高かった。さらに B 群では「有害事象との関連が否定できない患者拒否」による治療中止が多く、A 群に比べて長期間治療を継続できた割合も低かったことから治療の忍容性が不良であったものと推測された。Symptom score において B 群が劣った傾向を示したのは、これらが原因ではないかと推察される。なお、後治療が行われた割合やそのレジメン数で両群には明らかな差は認められなかった。

また、治療関連死については B 群のみに 4 例発生しており、明らかな群間差が認められ、4 例中 2 例の死因は肺臓炎であった。ドセタキセルの毎週投与によって発症割合が増加することが報告されており、本試験では肺臓炎の発症割合については両群に明らかな差は認められなかったものの、重症度については B 群で高いという結果であった。

本試験ではシスプラチンの毒性軽減のため毎週分割法によりドセタキセルへの上乗せ効果を検証したが、以上の結果からシスプラチン追加による有益性は認められず、ドセタキセル単剤が今後も標準治療であると判断した。

10. 結論と今後の方針

本試験において、高齢者進行非小細胞肺癌におけるドセタキセル・シスプラチン併用療法の優越性は否定され、今後もドセタキセル単剤療法が標準治療であると結論づけられた。本試験の結果を受け、高齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とカルボプラチン・ペメトレキセド併用後ペメトレキセド維持療法を比較する第 III 相比較試験 JCOG1210/WJOG7813L が開始された。

本研究結果は J Clin Oncol 33, 575-81, 2015 に掲載された。

11. その他の考察

肺癌薬物療法における高齢者の定義は、本試験開始時には 70 歳以上であったが、加齢変化は個人差が大きく、実際には暦年齢だけで高齢者を定義することは難しい。本試験では適格条件として 70 歳以上、PS 0-1 の他に、「シスプラチン製剤の一括投与を含む併用化学療法が不適切と判断される」という項目を設定し、その根拠として 75 歳以上、また 70-74 歳では、1)適格規準は満たす範囲の軽度の臓器機能低下同士の組み合わせ、2)適格規準は満たす範囲の軽度の臓器機能低下と合併症の組み合わせ、3)適格規準・除外条件に項目のない臓器機能低下、4)複数の合併症の組み合わせ、5)除外条件に項目のない合併症、6)その他、のいずれかを満たすことを条件とした。ただし、この条件は実在するデータに基づき設定された規準に基づくものではなく、妥当性が担保されたものではない。実際、JCOG0207 と本試験で、ドセタキセル・シスプラチン併用療法群の背景因子は概ね同様であったにもかかわらず、生存期間中央値/1 年生存割合は JCOG0207 で 17.0 か月/66.6%であったのに対して、本試験では 13.3 か月/53.6%と大きく乖離する結果であった。

さらに本試験では、高齢者総合機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment:CGA)の有用性について探索的に検討を行った。登録時に全例に対して基本的 ADL、手段的 ADL、MMSE、GDS の 4 項目について評価を行い、有効性(全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合)、有害事象などとの関連を検討したが、いずれの項目も統計学的・臨床的に有意な関連を示さなかった。

高齢者を対象とした臨床試験では、個人差の大きい患者群から如何にして真の高齢者だけを抽出できるかが重要な課題であると考えられた。