

総括報告書

JCOG0901:「治療抵抗性小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシン療法の第Ⅱ相試験」

2013年7月25日

研究事務局:村上 晴泰 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科

研究代表者:山本 信之 和歌山県立医科大学内科学第三講座

グループ代表者:田村 友秀 国立がん研究センター呼吸器内科

0. 試験概要

試験の目的: 初回治療もしくは二次治療が奏効しなかった、もしくは奏効したが治療終了後90日未満で再発した小細胞肺癌患者を対象として、塩酸アムルピシン療法の有効性及び安全性の評価を行い、塩酸アムルピシン療法を標準治療とみなすことができるか否かを検討する。

対象: 初回治療もしくは二次治療が奏効しなかった、もしくは奏効したが治療終了後90日未満で再発した小細胞肺癌。年齢20-74歳。PS 0-1。

治療の概要: 塩酸アムルピシンによる化学療法を中止規準に該当しない限り継続する。

primary endpoint: 奏効割合

secondary endpoints: 全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発現割合

予定登録数: 80人、登録期間: 3年、追跡期間: 登録終了より1年

1. 背景

小細胞肺癌は悪性度の高い腫瘍であり、予後はきわめて不良である。JCOG9511試験で検討されたシスプラチン＋イリノテカン療法などの有効な初回治療の開発によって生存期間の延長が期待できるようになった。しかしながら、いったん治療によって奏効が得られたとしても大部分の患者が再発/増悪を来すため、長期生存が得られることはまれである。そのため、小細胞肺癌の予後改善には再発/増悪後の患者に対する効果的な治療を開発することが重要な課題の一つとなっている。初回治療に対する感受性が良好な小細胞肺癌に対してはノギテカンや初回治療と同様のプラチナ製剤を含む多剤併用療法などが有効であることが示されている。一方、初回治療に対する感受性が不良である治療抵抗性小細胞肺癌に対する標準的な治療法は確立されていない。再発小細胞肺癌に対して日常診療で使用可能なノギテカンにおいても奏効割合は0-11%にすぎず、生存期間中央値は5か月前後である。

このような状況のなか、塩酸アムルピシンは国内で実施された第Ⅱ相試験のサブセット解析において、治療抵抗性小細胞肺癌に対して奏効割合17-60%、生存期間中央値5.3-10.3か月という比較的良好な有効性が報告された。ただし、これらの報告はいずれも10-16人を対象とした小規模な検討であり、データのバラツキも大きい。塩酸アムルピシンは治療抵抗性小細胞肺癌に対する有望な治療法である可能性は高く、第Ⅲ相試験を行って有用性を検証することが望ましいと考えられたが、塩酸アムルピシン以外の有望な治療法が開発が行われていないこと、現実的に第Ⅲ相試験を行うには母集団の患者数が少なく実現困難であることなどから、ランダム化比較試験ではないが次善のエビデンスとして、塩酸アムルピシンが日常診療において治療抵抗性小細胞肺癌に対する標準治療とみなすことができるか否かを検証する非ランダム化試験を計画した。

2. 試験経過

2009/11/13より登録を開始し、2011/2/18までに82人の患者が登録された。2012/2/20を追跡終了日とし、最終解析が行われた。

プロトコル改訂は1回行われ、その内容は以下のとおりである。

2010/4/8改訂: 患者選択規準の「小細胞肺癌に対する外科的切除術の既往がない」を「小細胞肺癌の原発巣に対する外科的切除術の既往がない」に修正した。プロトコル治療について「診療都合、本人都合など有害事象以外の理由で day 2, day 3 の投与が行えなかった場合は day 4, day 5 の投

与を許容する。発熱など有害事象で day 2, day 3 の投与が行えなかった場合は、有害事象が day 4、day 5 に回復していれば投与を許容し、day 5 までに回復していなければスキップする(延期して投与を行った場合は理由を CRF に記載すること)」を追加した。

3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースを大きく上回る結果であり、1年4か月で予定患者の登録が終了した。施設毎の患者登録数は静岡県立静岡がんセンターから9人、大阪市立総合医療センターから8人、国立病院機構九州がんセンターから8人、国立がん研究センター中央病院から6人、国立がん研究センター東病院から6人で、上位5施設で計37人と約1/2を占める一方、IRB承認33施設のうち8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

全登録患者82人にプラチナ製剤を含む化学療法が実施されており、イリノテカンの前治療は47人、エトポシドの前治療は42人で実施されていた。本試験では、対象を二次治療患者のみに限定すると患者集積が困難と予想されたため、三次治療患者の登録も許容していた。しかし、登録された患者の内訳は二次治療患者72人、三次治療患者10人であり、大多数は二次治療患者であった。

5. 治療経過

プロトコル治療中止理由は原病の増悪(67人)、有害事象による中止(8人)、有害事象との関連が否定できない患者拒否(7人)であった。有害事象による中止となった8人中7人は肺臓炎による中止であった。化学療法に関連した治療関連死は認められなかった。

実施コース数の中央値は4コース(1-22コース)であった。全登録患者82人のうち、31人で減量が行われ、7人で2段階減量が行われた。減量が行われた31人のうち、16人が血液毒性による減量であった。プロトコル治療中のG-CSF投与は51人で実施され、輸血は血小板輸血6人、赤血球輸血5人に実施されていた。

6. プロトコル遵守

プロトコル逸脱は次のとおりである。コース開始規準不遵守を12人18件(すべて逸脱)、減量規定不遵守を6人8件(すべて逸脱)、延期規定不遵守を3人3件(逸脱2件、臨床的に妥当な逸脱1件)、治療延期理由の不遵守を34人79件(うち逸脱68件、やむを得ない逸脱11件)、コース中の検査欠損を44人61件(すべて逸脱)、有効性評価規定不遵守を5人9件(すべて逸脱)、投与量の不遵守を1人1件(うち逸脱1件)、プロトコル中止規準の不遵守を2人2件(すべて逸脱)に認めた。

プロトコル中止規準の不遵守はいずれも原病増悪日以降のプロトコル治療実施であった。治療延期理由の不遵守の多くは患者都合及びベッド管理など診療都合であった。コース中の検査欠損が61件と多いが、ほとんどがFBSの欠損であり、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

通常報告の対象となるGrade 4有害事象として肺臓炎を1人(因果関係 probable)、気道出血を1人(因果関係 probable)、低Na血症を1人(因果関係 possible)に認めた。いずれも予期される有害事象であり、治療により軽快した。有害事象によりプロトコル治療が中止となった8人のうち、1人は気道出血、7人は肺臓炎により治療が中止となっていた。肺臓炎の頻度は胸部放射線照射の前治療歴がない患者69人と比較して胸部放射線照射の前治療歴がある患者13人において高かった(5.8% vs. 38.5%)。ただし、前述のGrade 4の肺臓炎は胸部放射線照射の前治療歴がない患者であった。

全登録患者82人のうち、59人(71.9%)でGrade 4の好中球数減少を認め、22人(26.8%)でGrade 3の発熱性好中球減少症を認めた。その他、Grade 4の有害事象として白血球減少が22人、貧血が2人、血小板減少が5人で報告されているが、治療関連死亡は1件もなかった。安全性のエンドポイントである有害事象に関しては治療関連死亡が5%を超えないことを期待値として設定しており、目標を

達成することができた。

8. 有効性

本試験では、有効性の primary endpoint として奏効割合を設定し、腫瘍縮小効果に関しては施設判定で腫瘍縮小と判断されている患者を対象に中央判定を行った。閾値奏効割合を 10%、期待奏効割合を 20%とし、「真の奏効割合が閾値奏効割合以下である」という帰無仮説の検定を行い、これが棄却されれば有効と判断し、塩酸アムルビシン療法を新たな標準治療と判断することと規定した。最終解析における中央判定による奏効割合は、32.9%(90%CI: 24.4–42.5%、95%CI: 22.9–44.2%)であり、帰無仮説は棄却された(閾値奏効割合=10%に対する正確な検定による片側 p 値<0.0001)。

有効性の secondary endpoint である生存期間に関しては、治療抵抗性小細胞肺癌に対するノギテカンおよび塩酸アムルビシンのこれまでの有効性の報告から無増悪生存期間の目標値を 2 か月、期待値を 3 か月、全生存期間の目標値を 5 か月、期待値を 7.5 か月に設定した。最終解析の結果は、無増悪生存期間中央値 3.5 か月(95%CI: 3.0–4.3 か月)、全生存期間中央値 8.9 か月(95%CI: 7.6–11.3 か月)であり、いずれも 95%信頼区間下限が当初設定した目標値および期待値を上回った。

エトポシドの前治療歴がない患者 40 人とエトポシドの前治療歴がある患者 42 人のサブグループ解析は、奏効割合(45.0% vs. 21.4%, $p = 0.034$)、無増悪生存期間中央値(5.1 か月 vs. 2.9 か月, HR 2.108, $p = 0.0009$)、全生存期間中央値(13.1 か月 vs. 7.9 か月, HR 1.862, $p = 0.0128$)であり、エトポシドの前治療歴がある患者で不良な結果であった。イリノテカンの前治療歴がない患者 35 人とイリノテカンの前治療歴がある患者 47 人のサブグループ解析は、奏効割合(25.7% vs. 38.3%, $p = 0.25$)、無増悪生存期間中央値(3.0 か月 vs. 4.5 か月, HR 0.590, $p = 0.0197$)、全生存期間中央値(7.9 か月 vs. 10.1 か月, HR 0.683, $p = 0.1234$)であり、イリノテカンの前治療歴がある患者で良好な結果であった。二次治療患者 72 人と三次治療患者 10 人のサブグループ解析は、奏効割合(36.1% vs. 10.0%, $p = 0.15$)、無増悪生存期間中央値(3.6 か月 vs. 2.7 か月, HR 2.029, $p = 0.0388$)、全生存期間中央値(9.6 か月 vs. 7.6 か月, HR 2.165, $p = 0.0334$)であり、三次治療患者で不良な結果であった。

9. 考察

本試験は、初回治療もしくは二次治療が奏効しなかった、もしくは奏効したが治療終了後 90 日未満で再発した治療抵抗性小細胞肺癌に対して、塩酸アムルビシン療法を標準治療とみなすことができるか否かを検討することを目的とした検証的な非ランダム化第 II 相試験である。Primary endpoint である奏効割合は、32.9%(90%CI: 24.4–42.5%、95%CI: 22.9–44.2%)であり、「真の奏効割合が閾値奏効割合以下である」という帰無仮説は棄却された。また、有効性の secondary endpoint である無増悪生存期間、全生存期間の中央値はいずれも 95%信頼区間下限が当初設定した目標値を上回り、安全性の endpoint である有害事象に関しても治療関連死亡において当初設定した目標を達成することができた。

小細胞肺癌の二次治療患者を対象としたノギテカンと塩酸アムルビシンの比較第 III 相試験が米国で実施され、結果が米国臨床腫瘍学会(ASCO)2011 で発表されている。全患者 637 人を対象とした解析では、塩酸アムルビシンの全生存期間中央値 7.5 か月(95%CI: 6.8–8.5 か月)、ノギテカンの全生存期間中央値 7.8 か月(95%CI: 6.6–8.5 か月)であった(HR 0.880, $p = 0.17$)。Primary endpoint である全生存期間においては、ノギテカンに対する塩酸アムルビシンの優越性は検証されなかったが、secondary endpoint である奏効割合、無増悪生存期間に関しては、奏効割合(31.1% vs. 16.9%, $p = 0.0001$)、無増悪生存期間中央値(4.1 か月 vs. 3.5 か月, HR 0.802, $p = 0.0182$)とも塩酸アムルビシンで良好な結果であった。また、治療抵抗性小細胞肺癌 295 人を対象としたサブグループ解析では、全生存期間中央値(6.2 か月 vs. 5.7 か月, HR 0.766, $p = 0.0469$)においてもノギテカンと比較して塩酸アムルビシンで優れた有効性が示されており、本試験の結果を支持する結果であった。

本試験では、アムルビシンと同じトポイソメラーゼ II 阻害剤であるエトポシドの前治療歴がある患者 42 人、エトポシドの前治療歴がない患者 40 人が登録され、エトポシド前治療歴の有無が、治療抵

抗性小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン療法の奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間に影響する可能性が示唆された。米国における治療抵抗性小細胞肺癌の二次治療患者を対象とした塩酸アムルビシン療法の第Ⅱ相試験では、全登録患者 75 人のうち、67 人(89.3%)で前治療としてエトポシドが実施されており、奏効割合 21.3%(95%CI: 12.7-32.3%)、無増悪生存期間中央値 3.2 か月(95%CI: 2.4-4.0 か月)、全生存期間中央値 6.0 か月(95%CI: 4.8-7.1 か月)という結果であった。本試験ではエトポシドの前治療歴がある患者において塩酸アムルビシン療法の有効性が不良であったが、エトポシドの前治療歴がある患者の奏効割合および無増悪生存期間中央値は、大多数の患者においてエトポシドの前治療歴がある患者より優れた結果であった。日本では初回治療としてシスプラチン+イリノテカン療法が積極的にに行われており、これらの患者に対して高い有効性が期待される塩酸アムルビシン療法が治療抵抗性小細胞肺癌の予後改善に果たす役割は大きいと考えられる。また、本試験において、エトポシドの前治療歴がある患者においてアムルビシンの効果が不良であることが示唆されたが、エトポシドの前治療歴がある患者においてもアムルビシンの効果はノギテカンと比較して良好な結果であった。従って、アムルビシンはエトポシドの前治療歴の有無に関わらず治療抵抗性小細胞肺癌に対する標準治療の一つとなり得るが、シスプラチン+イリノテカン療法などが実施され、エトポシドの前治療歴がない治療抵抗性小細胞肺癌に対しては特に高い効果が期待できると考えられる。

実際、未治療の進展型小細胞肺癌を対象としたシスプラチン+アムルビシン療法とシスプラチン+イリノテカン療法を比較する JCOG0509 試験では、無増悪生存期間中央値は 5.1 か月 vs. 5.7 か月で明らかな群間差を認めなかったが、生存期間中央値は 15.3 か月 vs. 18.0 か月と比較的大きい群間差を認めた(ASCO2012)。このシスプラチン+イリノテカン療法群では 50%の患者で二次治療として塩酸アムルビシン療法が選択されていることから、二次治療としての塩酸アムルビシン療法の治療効果が高かった可能性が示唆される。

サブグループ解析において、二次治療患者 72 人では、日常診療で使用可能なノギテカンよりも奏効割合、全生存期間中央値ともに明らかに良好な結果が示され、塩酸アムルビシン療法を標準治療とみなすことは妥当と考えられる。一方、三次治療患者に関しては、10 人しか登録されておらず、二次治療患者と比較して治療効果は不良であった。前述の米国で実施された比較第Ⅲ相試験においても三次治療患者は登録されておらず、三次治療に関しては今後検討が必要と考えられる。

本試験における主な有害事象は好中球減少を中心とした血液毒性であった。プロトコールに規定された次コース開始の延期/減量などの対応により治療関連死亡は 1 件も起こらなかったものの、発熱性好中球減少症を 26.8%で認めた。本試験における発熱性好中球減少症の頻度はこれまでに実施されたアムルビシンの試験(5.0%-13.8%)、ノギテカンの試験(3.3%-8.7%)と比較して高いものであった。一方、プロトコール治療中の G-CSF 投与は 62.2%であり、これまでに実施されたアムルビシンの試験(70.0%-73.9%)と比較してやや少なかった。本試験治療における発熱性好中球減少症の頻度は G-CSF の予防投与が必要とされる規準に該当している。これまでに報告された他のアムルビシン試験においても積極的な G-CSF サポートが推奨されており、今後は G-CSF の予防投与などの対策についても検討が必要である。非血液毒性は全般的に軽微であったが、8 人が有害事象のためプロトコール治療中止となり、うち 7 人は肺臓炎が原因であった。肺臓炎の頻度は胸部放射線治療の前治療歴がある患者で高かったが、Grade 4 の肺臓炎は胸部放射線治療の前治療歴がない患者で認められた。肺臓炎は胸部放射線治療の前治療歴に関わらず注意すべき有害事象として慎重にモニタリングする必要がある。これまでの他試験と同様にアントラサイクリン系の薬剤で懸念される蓄積性の心毒性は本試験においても認めなかった。

以上の結果から、塩酸アムルビシン療法を治療抵抗性小細胞肺癌に対する標準治療とみなすことは妥当であるという結論に至った。なお、発熱性好中球減少症および肺臓炎は特に注意が必要な有

害事象であり、その対策に関しては今後も検討が必要である。

10. 結論と今後の方針

初回治療もしくは二次治療が奏効しなかった、もしくは奏効したが治療終了後 90 日未満で再発した治療抵抗性小細胞肺癌に対し、塩酸アムルビシン療法は奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間良好であり、高い有効性が確認された。安全性に関しても忍容可能であり、塩酸アムルビシン療法は治療抵抗性小細胞肺癌に対する標準治療とみなすことができると考えられた。

11. その他の考察

これまでに実施された既治療小細胞肺癌を対象とした試験では治療抵抗性小細胞肺癌の患者登録が少なく、本試験においても登録期間について懸念されていた。しかしながら、実際は予想を上回る登録ペース(予定登録期間 3 年→実際の登録期間 1 年 4 か月:年間約 60 人の患者登録)で登録が終了した。単アームの第 II 相試験であったため、同意取得割合が高かった可能性も考慮する必要があるが、JCOG 肺がん内科グループでは治療抵抗性小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験も実施可能であると考えられた。

本試験では中央判定による奏効割合の評価を行った。中央判定パネル委員の選定、各施設から画像資料の提供などは大きな問題なく実施された。ただ、DICOM viewer が各施設でそれぞれ異なっているため、Windows による中央判定の実施には複数の Software を使用する必要があり、中央判定パネル委員の負担が大きかった。一方、Macintosh の Software である OsiriX は汎用性が高く、作業もスムーズであった。DICOM データの施設間差は今後も続く予想されるため、効率よく中央判定を実施する工夫が必要であろう。

以上