

研究課題：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射のランダム化比較第Ⅲ相試験

課題番号：H20-がん臨床一般-010

研究代表者： 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長 山本信之

## 1. 本年度の研究成果

進展型小細胞肺癌（ED-SCLC）に対する予防的全脳照射（PCI）の有用性について、欧州から2007年にNew Eng J Med (357:664-672) に報告されたが、PCI開始時に画像診断によって脳転移の有無が確認されたのは少数例であった。我が国では、脳転移の有無をMRIあるいはCTにより治療開始前、治療中、治療後の経過観察中に検索することが広く行われているため、本報告とわが国の日常臨床での状況とは大きく乖離している。そこで、わ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に対するPCIの有用性をランダム化比較第Ⅲ相試験において検証するために本研究を計画した。日本国内での日常臨床の指針を確立するために、既存の臨床試験グループの参加施設以外にも全国の主要施設を網羅する研究体制が必要と考えた。昨年度は、試験体制の確立、試験プロトコルの作成を主に実施し、本年度に入り、各施設IRBにプロトコルの審査を依頼し、承認が確認された施設から順次患者登録を開始している。

### 1) IRBの承認状況

昨年度までに20施設でIRBの承認を確認し登録手続きが完了した。本年度に入り、10月末の時点で、さらに20施設のIRBで本試験が承認され、参加44施設中約90%の施設からの登録が可能となっている。

### 2) 登録症例数

2009年4月3日に第1例目の登録がなされた。4月は1例のみであったが、5月～7月は各3例、8月は4例、9、10月は各5例、11月は8例と症例登録数は順調に伸びてきている。本試験は3年で330例の登録を予定しており、それを達成するためには月間9例の登録が必要であるが、目標の症例登録スピードに近づきつつある。

## 2. 前年までの研究成果

本試験実施のための試験体制を確立した。すなわち、北海道から九州まで47施設の大学・がん専門病院・一般病院の参加体制とそのデータ管理体制を構築した。さらに参加施設の主要メンバーおよび統計家と協議し試験プロトコルを作成した。2009年1月から各施設のIRBへの審議の依頼を開始し、昨年度中に20施設のIRBで承認された。

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本年度から症例登録を開始し、期間内での330症例の登録を目指している。現在登録は遅れているが、本研究の成果により、難治性の成人固形がんに対する標準的治療法に関する我が国発のエビデンスの確立が可能となる。さらに、試験参加施設は全国を網羅しているため、全国的に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ものと考えられる。

#### 4. 倫理面への配慮

本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、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意志による文書同意と個人情報保護の厳守を徹底する必要がある。

#### 5. 発表論文

- 1) Satoshi Igawa, Reiko Watanabe, Ichiro Ito, Haruyasu Murakami, Toshiaki Takahashi, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Kyoichi Kaira, Tateaki Naito, Masahiro Endo, Nobuyuki Yamamoto, Toru Kameya. Comparison of Chemotherapy for Unresectable Pulmonary High-grade Non-Small Cell Neuroendocrine Carcinoma and Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, 2009 Aug 20. [Epub ahead of print].
- 2) Fumiyo Ohyanagi, Nobuyuki Yamamoto, Atushi Horiike, Hideyuki Harada, Takuyo Kozuka, Haruyasu Murakami, Kotarou Gomi, Toshiaki Takahashi, Madoka Morota, Tetsuo Nishimura, Masahiro Endo, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Takeshi Horai, Makoto Nishio. Phase II Trial of Full Dose S-1 and Cisplatin Chemotherapy with Concurrent Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Br J Cancer* 101(2): 225-231, 2009.
- 3) Nobuyuki Yamamoto, Narikazu Boku, Hironobu Minami. Phase I study of larotaxel administered as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks to Japanese patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 65(1): 129-136, 2009.
- 4) Nobuyuki Yamamoto, Ikuo Sekine, Kazuhiko Nakagawa, Minoru Takada, Masahiro Fukuoka, Yusuke Tanigawara, Nagahiro Saijo. A pharmacokinetic and dose escalation study of pegfilgrastim (KRN125) in lung cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Jpn J Clin Oncol* 39(7): 425-430, 2009.
- 5) Nobuyuki Yamamoto, Yoshihiro Nambu, Toshio Fujimoto, Minoru Koshiji. A landmark point with cytotoxic agents advanced NSCLC. *J Thoracic Oncol* 4(6): 697-701, 2009.
- 6) I. Sekine, Y. Ichinose, Y. Nishiwaki, N. Yamamoto, M. Tsuboi, K. Nakagawa, T. Shinkai, S. Negoro, F. Imamura, K. Eguchi, K. Takeda, Y. Itoh, H. Jiang, T. Tamura, N. Saijo & M. Fukuoka. Quality of life and disease-related symptoms in previously-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. *Ann Oncol* 20(9): 1483-1488, 2009.
- 7) Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Ando, Masaaki Kawahara, Masahiro Fukuoka, Hisanobu Niitani. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, given weekly x 3 times in patients with advanced solid tumors. *Cancer Science* 100: 316-321, 2009.
- 8) Nobuyuki Yamamoto, Toshiaki Takahashi, Hiroshi Kunikane, Noriyuki Masuda, Kenji Eguchi, Masahiko Shibuya, Yuichiro Takeda, Hiroshi Isobe, Takashi Ogura, Akira Yokoyama, Koshiro Watanabe. Phase I/II Pharmacokinetic and Pharmacogenomic Study of *UGT1A1* Polymorphism in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Irinotecan. *Clin Pharm Ther* 85(2): 149-154, 2009.
- 9) Riichiro Maruyama, Yutaka Nishiwaki, Tomohide Tamura, Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Tsuboi, Kazuhiko Nakagawa, Tetsu Shinkai, Shunichi Negoro, Fumio Imamura, Kenji Eguchi, Koji Takeda, Akira Inoue, Keisuke Tomii, Masao Harada, Noriyuki Masuda, Haiyi Jiang, Yohji Itoh, Yukito Ichinose, Nagahiro Saijo, and Masahiro Fukuoka. Phase III study (V-15-32) of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in previously treated

Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26(26): 4244-4252, 2008.

10) Katsuyuki Kiura, Kazuhiko Nakagawa, Tetsu Shinkai, Kenji Eguchi, Yuichiro Ohe, Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Tsuboi, Soichiro Yokota, Takashi Seto, Haiyi Jiang, Kazuto Nishio, Nagahiro Saijo, Masahiro Fukuoka: A randomized, double-blind, phase IIa dose finding study of vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3: 386-393, 2008.

11) Sekine I, Nokihara H, Takeda K, Nishiwaki Y, Nakagawa K, Isobe H, Mori K, Matsui K, Saijo N, Tamura T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 98(4): 693-6, 2008

12) Takashi Seto, Takeharu Yamanaka, Makiko Nakano, Mayuko Ota, Riichiro Maruyama, Tatsuro Okamoto, Hiroshi Wataya, Kazutsugu Uematsu, Nobuhiko Seki, Kenji Eguchi, Hiroshi Semba, Yukito Ichinose. Tegafur-uracil plus gemcitabine combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum. *J Thorac Oncol* 3: 637-642, 2008

13) Ohyanagi F, Horiike A, Okano Y, Satoh Y, Okumura S, Ishikawa Y, Nakagawa K, Horai T, and Nishio M. Phase II trial of gemcitabine and irinotecan in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 61: 503-508, 2008.

14) Kurata T, Kashii T, Takeda K, Seki N, Tsuboi M, Kobayashi M, Satoh T, Nakagawa K, Fukuoka M. A phase I study of topotecan plus carboplatin for relapsed SCLC: WJTOG trial. *J Thorac Oncol* 4(5): 644-648, 2009

15) K Takeda, S Negoro, T Tamura, Y Nishiwaki, S Kudoh, S Yokota, K Matsui, H Semba, K Nakagawa, Y Takada, M Ando, T Shibata, N Saijo. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Annals of Oncology* 20(5): 835-841, 2009

16) Kim Y, Goto K, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, Saijo N, Nishiwaki Y. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy. *Cancer* 113: 2518-2523, 2008

17) Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Saijo N, Nishiwaki Y. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol* 3: 723-727, 2008

18) Okamoto I, Nishimura T, Miyazaki M, Yoshioka H, Kubo A, Takeda K, Ebi N, Sugawara S, Katakami N, Fukuoka M, Nakagawa K. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 3505. *Clin Cancer Res* 14: 5250-5254, 2008

19) Naoki K, Okamoto H, et al. Dose-escalating and pharmacokinetic study of a weekly combination of paclitaxel and carboplatin for inoperable non-small cell lung cancer: JCOG 9910-DI. *Jpn J Clin Oncol* 39(9): 569-75, 2009

20) Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, Horio Y, Nakamura S, Hida T, Mitsudomi M, Yatabe Y. *EGFR* mutations in small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 14: 6092-6096, 2008.

21) Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, Oizumi S, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, Nukiwa T. A phase II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer. North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0405. *Ann Oncol* 2009, epub ahead of print.

- 22) Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, Maemondo M, Suzuki T, Gomi K, Takanashi S, Inoue C, Inage M, Yokouchi H, Watanabe H, Tsukamoto T, Saijo Y, Ishimoto O, Hommura F, Nukiwa T. Randomized Phase II Trial Comparing Amrubicin with Topotecan in Patients with Previously Treated Small Cell Lung Cancer: Report of North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. J Clin Oncol 26: 5401-5406, 2008
- 23) Oze I, Hotta K, Kiura K, Ochi N, Takigawa N, Fujiwara Y, Tabata M, Tanimoto M: Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. PLoS One 4(11):e7835, 2009
- 24) Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, Takigawa N, Oze I, Ochi N, Tabata M, Tanimoto M: Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. Ann Oncol 20(5): 829-34, 2009

## 6. 研究組織（班員）

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属研究機関における職名
山本信之	進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射のランダム化比較第Ⅲ相試験	和歌山県立医科大学1989年卒・医学博士・呼吸器内科 臨床腫瘍学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	部長
関根郁夫	同上	千葉大学医学部1989年卒・医学博士・呼吸器内科 臨床腫瘍内科学	国立がんセンター中央病院・肺内科	医長
瀬戸貴司	同上	久留米大学1990年卒・医学博士・腫瘍内科	国立病院機構九州がんセンター・呼吸器科	医師
西尾誠人	同上	和歌山県立医科大学1989年卒・呼吸器内科	癌研究会有明病院・呼吸器内科	副部長
武田晃司	同上	広島大学医学部1989年卒・医学博士・腫瘍内科学	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科	部長
後藤功一	同上	熊本大学医学部1990年卒・医学博士・内科学	国立がんセンター東病院・通院治療部	医長
阿部徹哉	同上	山形大学医学部1996年卒・内科（呼吸器・腫瘍）	新潟県立がんセンター新潟病院・内科	医長
岡本 勇	同上	熊本大学医学部1992年卒・医学博士・臨床腫瘍学	近畿大学医学部・内科学腫瘍内科部門	准教授
山中竹春	同上	早稲田大学2000年卒・理学博士・生物統計学	国立病院機構九州がんセンター・臨床研究部腫瘍統計学研究室	室長
岡本浩明	同上	順天堂大学医学部1984年卒・医学博士・呼吸器内科	横浜市立市民病院・呼吸器内科	部長
高橋利明	同上	広島大学医学部1990年卒・医学博士・臨床腫瘍学 呼吸器内科学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	医長
樋田豊明	同上	名古屋市立大学医学部1980年卒・医学博士・呼吸器内科	愛知県がんセンター中央病院・呼吸器内科	部長
井上 彰	同上	秋田大学医学部1995年卒・医学博士・呼吸器内科	東北大学病院	助教
吉岡弘鎮	同上	岡山大学医学部2000年卒・呼吸器内科	財団法人 倉敷中央病院・呼吸器内科	副医長
里内美弥子	同上	神戸大学医学部1989年卒・医学博士・呼吸器内科	兵庫県立がんセンター・呼吸器内科	部長
木浦勝行	同上	岡山大学医学部1983年卒・医学博士・病態制御科学	国立大学法人岡山大学・医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学	准教授

