

課題 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

課題番号 H-18-がん臨床-一般-010

主任研究者 国立がんセンター東病院
西脇 裕

1. 本年度の研究成果

再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立を目指して、標準的治療と見なされているノギテカン (NGT 療法) (海外一般名: トポテカン, Topo 療法) 対 シスプラチン+エトポシド+イリノテカン 3 剤の weekly chemotherapy (PEI 療法) の第 3 相試験のプロトコールを作成して、JCOG プロトコール委員会の一次審査、二次審査を経て 8 月に本プロトコールの承認を得た。

それに伴い、厚生労働省がん研究助成金 17 指-2「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班の参加施設を中心とする全国の肺癌臨床研究の主要施設 38 施設での IRB 承認を順次得て、9 月 20 日より症例登録を開始した。12 月 4 日現在、2 名が登録され、試験は進行中である。

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、大多数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生存期間中央値 (MST) は 3-4 ヶ月であると言われて来た。

近年、再発小細胞肺癌は、初回化学療法が奏効し、治療終了日から 60-90 日以上経過して再発を認める sensitive relapse と、初回治療に奏効しない、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 は各々 sensitive relapse では 14-37%、25-37 週、refractory relapse では 6-11%、16-20 週であった。

現在までに再発小細胞肺癌 sensitive relapse を対象とした 3 つの第 3 相試験が報告されている。NGT 療法とサイクロホスファミド+アドリアマイシン+ビンクリスチン (CAV) 療法を比較した第 3 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、再発に伴った症状の改善では NGT 療法が優れていた。NGT 療法の経口投与方法と静脈投与方法の比較試験では、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 3 相試験では、NGT 療法群の有意な MST の延長 (26 週対 14 週) を認めた。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 3 つの第 3 相試験の結果に基づいて、米国を中心に NGT 療法が再発小細胞肺癌に対して最も一般的に用いられる治療法と位置づけられている。

そこで、小細胞肺癌の sensitive relapse に対する NGT 療法と、我々が開発した PEI 療法の比較試験プロトコールの承認を JCOG プロトコール委員会で得て、本試験を開始した。

2. 前年度までの研究成果

我々は PEI 療法を開発して来た。第 1 相試験 (JCOG9507) では各薬剤の至適投与量を決定し、シスプラチンは 25 mg/m^2 : 毎週投与 (第 1 日目)、エトポシドは 60 mg/m^2 : 奇数週投与 (第 1-3 日目)、イリノテカンは 90 mg/m^2 : 偶数週 (第 1 日目) を計 10 週間 (5 コース) 行い、

G-CSF は第 2 週 2 日目から連日皮下投与（抗癌剤投与日以外）とした。次に、再発小細胞肺癌 sensitive relapse 40 例を対象にして第 2 相試験を行った。その結果、化学療法の完遂率 80%、奏効率 78%、MST11.8 ヶ月、1 年生存率 49%と極めて良好な成績であった。そこで、sensitive relapse に対する NGT 療法と我々が開発した PEI 療法の第 3 相比較試験のプロトコールコンセプトが平成 16 年 6 月に承認を受けた。18 年 8 月にプロトコール一次審査に提出し、審査意見に対して回答を準備中であった。

2. 研究成果の意義及び今後の発展

国際的にも再発小細胞がんに対する第 3 相試験はこれまで 3 つしか報告されておらず、本研究によって再発小細胞肺癌の標準的治療法を確立することは国際的にも貢献度が高く、重要な研究と考えられる。本研究によって再発小細胞がんの 1 年生存率を現在の 30% から 50%に向上させることが期待されて、これは小細胞肺癌全体の 5 年生存率を約 10-15% 程度改善することに相当すると思われる。国民福祉への貢献が期待されると同時に、再発後の治療や治療のための入院費用を削減する経済的効果も期待される。

3. 倫理面への配慮

試験治療の安全性と効果は第 2 相試験で確認済みである。また適切な症例選択規準・治療中止規準の設置により個々の患者の安全性を確保するなど試験参加による不利益を最小限にするよう配慮した。また、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に従い、以下を遵守する。(1)研究実施計画書（プロトコール）の施設 IRB 承認を必須とする。(2)すべての患者に説明文書を用いた十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意思による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、データベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。(4)プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

4. 発表論文集

本研究自体の論文発表はない。

5. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	⑤所属機関における職名
西脇 裕	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	京都大学医学部 昭和 46 年卒、内科学	国立がんセンター東病院・肺癌の診断と治療	臨床検査部長
西條長宏	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	大阪大学医学部 昭和 43 年卒、医博、内科学	国立がんセンター東病院・がん化学療法	副院長
田村友秀	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	北海道大学医学部、昭和 58 年卒 内科学	国立がんセンター中央病院、早期臨床試験 肺癌化学療法	総合病棟部長

森 清志	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	北里大学医学部、昭和55年卒、医博、呼吸器内科、	栃木県立がんセンター・呼吸器内科・肺癌の診断と治療	副部長
岡本浩明	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	順天堂大学医学部、昭和59年卒、医博、呼吸器内科	横浜市立市民病院呼吸器科・肺癌の診断と治療	部長
野田和正	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	横浜市立大学医学部、昭和48年卒、医博、内科学	神奈川県立がんセンター・企画調査室兼呼吸器内科・肺癌の診断と治療	室長 兼 部長
横山 晶	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	新潟大学医学部昭和48年卒、医博、呼吸器内科	新潟県立がんセンター新潟病院・内科・肺癌の診断と治療	副院長
樋田豊明	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	名古屋市立大学医学部昭和55年卒、医博、内科学	愛知県がんセンター中央病院・肺癌の診断と治療	部長
今村文生	再発小細胞肺癌に対する併用化学療法の有効性に関する検討	大阪大学医学部昭和59年卒、医博、内科学	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター・がん化学療法	主任部長
松井 薫	再発小細胞肺癌に対する併用化学療法の有効性に関する検討	熊本大学医学部昭和50年卒、医博、肺腫瘍・呼吸器内科	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター・肺癌の診断治療	医務局長
中川和彦	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	熊本大学医学部昭和58年卒、医博、内科学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・がん化学療法	教授
武田晃司	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	広島大学医学部平成1年卒、腫瘍内科学	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科、がん化学療法	部長
木浦勝行	再発小細胞肺癌に対する併用化学療法の有効性に関する検討	岡山大学医学部昭和58年卒、医博、(医学)血液・腫瘍・呼吸器内科	岡山大学・肺癌化学療法(岡山大学病院)・がん化学療法	准教授
河原正明	再発小細胞肺癌に対する併用化学療法の有効性に関する検討	大阪市立大学医学部、昭和47年卒、医博、腫瘍内科学	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・腫瘍内科	統括診療部長

根来俊一	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	大阪市立大学医学部、昭和49年卒、呼吸器科兼腫瘍内科	兵庫県立成人病センター・呼吸器科兼腫瘍内科・がん化学療法	部長(化学療法担当)兼呼吸器科部長兼腫瘍内科長
------	-------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------

