

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

研究代表者 国立がんセンター東病院  
後藤功一

## 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、標準的治療とみなされているノギテカン (NGT) 療法 (海外一般名:topotecan) 対 シスプラチン+エトポシド+イリノテカン (PEI) 療法の第 III 相試験 (JCOG0605) を平成 19 年 9 月 20 日より開始した。参加各施設における倫理審査委員会の承認を経て、平成 20 年 1 月より本格的に症例登録が始まり、平成 19 年 9 月～平成 20 年 3 月に 9 例、平成 20 年 4 月～平成 20 年 11 月に 22 例が登録され、平成 20 年 11 月 25 日現在 31 例が登録されている。順調に症例集積中であり、今後約 3 年間で予定通り症例集積が完了すると推測される。

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、80-90% 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% であり、小細胞肺癌全体の 5 年生存率は 10% 未満と不良である。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、治療終了から 60-90 日以上経過して再発を認める sensitive relapse と、初回治療が奏効しない、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、sensitive relapse では 14-37%、25-37 週、refractory relapse では 6-11%、16-20 週である。

現在までに再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) を対象とした 3 つの第 III 相試験が報告されている。NGT 療法とシクロホスファミド+アドリアマイシン+ビンクリスチン (CAV) 療法を比較した第 III 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、再発に伴う症状の改善では 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 療法の経口投与方法と無治療の第 III 相試験では、NGT 療法の有意な 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 III 相試験の結果に基づいて、世界的に NGT 療法が再発小細胞肺癌に対する標準治療とみなされている。そこで、再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) に対する標準治療の確立を目指して、NGT 療法と我々が開発した PEI 療法の比較試験を開始した。

## 2. 前年までの研究成果

我々の開発した PEI 療法は、第 I 相試験 (JCOG9507) の結果に基づき、第 1 週目: シスプラチン (25 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + エトポシド (60 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3)、第 2 週目: シスプラチン (25 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + イリノテカン (90 mg/m<sup>2</sup>, day 1) の 2 週間を 1 コースとして 5 コース (計 10 週) の治療法である。再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) 40 例を対象にした第 II 相試験の結果、奏効率 78%、MST 11.8 ヶ月、1 年生存率 49% と極めて良好な成績であった。そこで、再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) に対する標準的治療の確立を目指して、NGT

療法と PEI 療法の第 III 相比較試験のプロトコールを作成し、平成 19 年 8 月に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得た。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がん臨床研究の主要施設 38 施設で研究グループを組織し、9 月 20 日より試験を開始した。

## 2. 研究成果の意義及び今後の発展性

国際的に再発小細胞がんに対する第 III 相試験はこれまで 3 報しか報告されておらず、本研究によって再発小細胞肺がん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、これは小細胞肺がん全体の 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 II 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
後藤功一	再発小細胞肺がんに対する標準的治療の確立	熊本大学医学部 平成 2 年卒、 医博、内科学	国立がんセンター東病院、肺がんの診断と治療	通院治療センター医長
西條長宏	再発小細胞肺がん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	再発小細胞肺がん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、肺がん化学療法・新薬臨床開発	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	外来部長
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 呼吸器内科・腫瘍内科	呼吸器内科部長（腫瘍内科部長兼務）
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、呼吸器腫瘍内科学	神奈川県立がんセンター、肺癌の診断と治療	企画情報部長兼 企画調査室長 兼 呼吸器科部長
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、内科学	新潟県立がんセンター新潟病院、肺癌化学療法（内科）	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	呼吸器内科部長
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、呼吸器内科	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、呼吸器内科・臨床腫瘍科	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・化学療法	地方独立行政法人大阪府立病院機構 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、臨床腫瘍学・内科学	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、肺癌化学療法	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、呼吸器内科	岡山大学大学院、医歯薬学総合研究科 呼吸器内科	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、肺癌内科	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター・肺癌内科	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	兵庫県立がんセンター、呼吸器内科兼腫瘍内科・がん化学療法	部長（化学療法担当）兼呼吸器内科部長兼腫瘍内科長