

研究課題名：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：H24-がん臨床-一般-008

研究代表者：国立がん研究センター東病院呼吸器内科 外来医長 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 年度 43 例、平成 21 年度 34 例、平成 22 年度 33 例、平成 23 年度 33 例、平成 24 年 4 月～平成 24 年 11 月に 28 例が登録され、予定登録数である 180 例の登録が完了した。平成 22 年 9 月に行われた JCOG 効果・安全性評価委員会の中間解析審査においても本試験の継続が認められており、当初の予定より 1 年遅れて約 5 年間で症例集積が完了した。現在 1 年間の追跡期間中であり、平成 26 年 2 月に最終解析を実施し、6 月の米国臨床腫瘍学会で最終結果を報告する予定である。

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、約 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 療法では、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。

これまで再発小細胞肺癌 (sensitive relapse) を対象とした大規模な第 III 相試験は 4 つ報告されている。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を比較した第 III 相試験では、NGT 療法で有意な MST の延長 (26 週対 14 週) を認めている。2011 年の米国臨床腫瘍学会では、アムルビシン (AMR) と NGT を比較する第 III 相試験の結果が報告され、MST は AMR 群 7.5 ヶ月、NGT 群 7.8 ヶ月と有意差を認めなかったが、奏効率 (31.1% vs. 16.9%)、無増悪生存期間 (4.1 ヶ月 vs. 3.5 ヶ月)、症状コントロールは AMR 群で有意な改善を認めた。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、これら 4 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. 前年度までの研究成果

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/m², day 1) + エトポシド (60 mg/m², day 1-3)、第 2 週目：シスプラチン (25mg/m², day1) + イリノテカン (90 mg/m²,

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癌臨床研究の主要施設で研究グループを組織し、平成19年9月20日より試験を開始した。最終的に40施設の共同研究として試験を実施した。

3. 研究成果の意義および今後の発展性

再発小細胞肺癌に対する第III相試験は世界で4報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肺癌の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。

4. 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、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が最小限になるよう配慮した。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)の施設倫理委員会の承認を必須とする。(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。

5. 発表論文

本研究自体の論文発表はない。

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究機関 における職名
後藤功一	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 (同上)	外来医長
田村友秀	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	国立がん研究センター中央病院 肺癌化学療法・新薬臨床開発 (同上)	呼吸器内科長
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	栃木県立がんセンター 呼吸器内科 (同上)	副病院長
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	横浜市立市民病院 呼吸器内科・腫瘍内科 (同上)	呼吸器内科長 (部長)

高橋利明	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科 (同上)	呼吸器内科 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	新潟県立がんセンター新潟病院 内科 (呼吸器病学・臨床腫瘍学) (同上)	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	愛知県がんセンター中央病院 呼吸器内科 (同上)	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	大阪府立成人病センター 胸部悪性疾患の内科治療 (同上)	呼吸器内科主任 部長兼臨床腫瘍科部長
中川和彦	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門 臨床腫瘍学 (同上)	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	大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科・腫瘍内科学 (同上)	臨床腫瘍科 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	岡山大学病院 肺癌の化学療法、分子標的療法、肺癌の発症メカニズム (同上)	教授
細見幸生	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	東京都立駒込病院 呼吸器内科 (同上)	呼吸器内科 医長
里内美弥子	再発小細胞肺癌に対する至適化学療法に関する検討	兵庫県立がんセンター 呼吸器内科 (同上)	呼吸器内科 部長
近森研一	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	山口宇部医療センター臨床研究部 腫瘍内科 (同上)	腫瘍内科 医長
瀬戸貴司	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	九州がんセンター 腫瘍内科 (同上)	統括診療部 呼吸器腫瘍科 医師
工藤新三	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	大阪市立大学大学院医学研究科 臨床腫瘍学 (同上)	准教授
湊 浩一	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	群馬県立がんセンター 呼吸器内科 (同上)	医療局長
澤 祥幸	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	岐阜市民病院 がん化学療法・呼吸器悪性腫瘍の診断と治療 (同上)	診療局長
西尾誠人	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	がん研究会有明病院 呼吸器内科 (同上)	呼吸器内科 部長
野上尚之	再発小細胞肺癌に対する標準的治療の確立	四国がんセンター 呼吸器がん (同上)	呼吸器内科 医長