

研究課題 限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究
課題番号 H19-がん臨床一般-017
研究代表者 国立がんセンター中央病院 総合病棟部長
田村友秀

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、限局型小細胞肺癌を対象に「エトポシド+シスプラチン（EP）療法 1 コースと加速多分割胸部放射線療法（AH-TRT）の同時併用（EP/AH-TRT）後の、シスプラチン+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+エトポシド（CODE）療法とアムルビシン+シスプラチン療法（AC）療法のランダム化第 II 相試験」を実施し、新たな標準的治療の確立を目指した次期第 III 相試験の試験治療群を選択することである。ランダム化第 II 相試験の主要評価項目は、1 年無再発割合とし、予定症例数 110 例、集積期間 2 年を予定している。本年度の研究成果は以下のとおりである。

（1）「EP/AH-TRT後のAC療法の忍容性確認試験」の登録を完了、安全性を確認した。

目的とするランダム化第 II 相試験の実施の準備段階として、EP/AH-TRT 後の AC 療法の忍容性を確認するためにまず「限局型小細胞肺癌に対する、EP/AH-TRT に引き続く、AC 療法の安全性確認試験」を実施し、予定症例 21 例の登録を完了した。

試験結果では、21 例全例が EP/AH-TRT を完了し、18 例（86%）がその後の AP 療法 3 コースを完遂できた。7 例で AMR の減量を必要とした。主な毒性は血液毒性であり、Grade 4 の好中球減少は 17 例（81%）に認められた。発熱性好中球減少を 9 例に認めたが、そのうち 5 例でその持続期間は 1 日のみであった。G-CSF は 16 例（76%）に投与されていた。治療関連死はなかった。以上の結果から、治癒を期待しうる治療であることも考慮し、十分耐容可能であると結論した。なお、今後の治療実施にあたっては G-CSF 使用法を工夫する余地もあると考えられた。抗腫瘍効果は、CR+good PR 18 例（81%）、PR 1 例、NE 1 例、奏効率 95%であった。

（2）ランダム化第II相試験の実実施計画書を作成中で、今年度中に完成見込みである。

ランダム化第 II 相試験の実実施計画書は、上記の安全性確認試験で 6 例の安全性確認後の平成 20 年 9 月に JCOG 運営委員会にプロトコルコンセプトを提出、同 12 月に承認を得て、実施計画書の作成を開始した。本年 4 月に実施計画書第 1 版を、同 7 月に修正版を作成して提出中である。平成 21 年度中に JCOG プロトコル審査委員会の承認を得る予定である。

2. 前年までの研究成果

平成 18 年度までの研究（H16-がん臨床一般-026）で、「限局型小細胞肺癌に対する EP/AH-TRT 療法後に引き続く、EP 療法と塩酸イリノテカン+シスプラチン（IP）療法の第 III 相試験（JCOG0202）」の登録 283 例を完了、平成 23 年に最終解析予定である。

本研究は、次期第 III 相試験の試験治療群を選択することを目的とする。

1年目の平成19年度は、ランダム化第II相試験の準備段階として、EP/AH-TRT後のAC療法の忍容性を確認する目的の「限局型小細胞肺癌に対する、EP/AH-TRTに引き続く、AC療法の安全性確認試験」の実施計画書を作成し、8月より症例登録を開始した。

平成20年度には、上記安全性試験で6例の安全性を確認して、9月にJCOG運営委員会へランダム化第II相試験のプロトコルコンセプトを提出、12月に承認を受け、実施計画書の作成を開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

我々は、限局型小細胞肺癌に対する標準的治療として、EP/AH-TRT療法後EP3コースの治療法を確立した。次いで小細胞肺癌に対して最強の化学療法とされるIP療法を取り入れたEP/AH-TRT療法後のIP3コースの治療を考案し、有用性を検証する第III相試験（JCOG0202）を実施してきた。限局型小細胞肺癌に対する現在の標準治療成績は、生存期間中央値24か月、5年生存率20%程度であり、さらに強力な化学放射線療法の確立が必要である。今回、評価するCODE療法あるいはAP療法を追加した化学放射線療法は現時点で最も期待される治療法といえる。EP/AH-TRT後のCODE療法は、国立がんセンター中央・東病院で43例の第II相試験を実施しており、生存期間中央値33か月、5年生存率35%の優れた結果を得ている。一方、日本で開発されたアムルビシンは、小細胞肺癌に対して最も注目される新薬であり、進展型小細胞肺癌に対して単剤で奏効率76%、またシスプラチンとの併用（AC療法）で奏効率88%、MST 13.7か月の良好な成績が報告されている。

我々は、新たな治療法の確立によって、5年生存率が現状より10%程度向上することを期待している。我が国の全肺癌死亡数は年間5万人にのぼる。小細胞肺癌は全肺癌の約15%を占め、その半数は限局型である。限局型小細胞肺癌の治療率の向上は国民福祉への多大なる貢献であると同時に、再発後の化学療法、姑息的放射線療法、支持療法とこのための入院などの医療費を削減する経済的効果も大きいと思われる。さらにこの成果は、世界のトップにある我が国の肺癌治療のレベルの高さを改めて世界に示すこととなり、医療の発展のための国際協調の中で極めて大きな貢献となると考える。

4. 倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言などの国際的倫理規約、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）等を遵守し、参加各施設IRBの承認、説明文書を用いた十分な説明と自由意思による文書同意、個人情報の厳守を必須とし、効果安全性評価委員会や監査委員会など第三者的監視機構を設置した。また、適切な症例選択規準、治療中止規準の設定など参加患者の安全性確保を最優先した。

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
田村 友秀	限局型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療の確立に関する研究(総括)	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・肺癌化学療法、新薬臨床開発(同上)	総合病棟部長
西脇 裕	限局型小細胞肺癌に対する集学的治療の研究	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・臨床検査部(同上)	臨床検査部長
森 清志	小細胞肺癌に対する至適化学療法の研究	北里大学医学部、昭和55年卒、医学博士、呼吸器内科	栃木県立がんセンター・呼吸器内科(同上)	外来部長
岡本 浩明	限局型小細胞肺癌に対する集学的治療の研究	順天堂大学医学部、昭和59年卒、医学博士、呼吸器内科	横浜市立市民病院・呼吸器科(同上)	呼吸器内科部長
野田 和正	限局型小細胞肺癌における胸部照射線療法の研究	横浜市立大学医学部、昭和48年卒、医学博士、呼吸器悪性腫瘍の診断と化学療法	神奈川県立がんセンター・企画情報部兼企画調査室兼呼吸器部(同上)	企画情報部長兼企画調査室長兼呼吸器科部長
横山 晶	小細胞肺癌に対する至適化学療法の研究	新潟大学医学部、昭和48年卒、医学博士、呼吸器内科	新潟県立がんセンター新潟病院・内科(同上)	副院長
樋田 豊明	限局型小細胞肺癌における胸部照射線療法の研究	名古屋市立大学医学部、昭和55年卒、医学博士、肺癌診断治療	愛知県がんセンター中央病院・呼吸器内科(同上)	呼吸器内科部長
根来 俊一	限局型小細胞肺癌に対する集学的治療の研究	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・呼吸器科兼腫瘍内科(同上)	部長(化学療法担当)兼腫瘍内科部長
今村 文生	小細胞肺癌に対する至適化学療法の研究	大阪大学医学部、昭和59年卒、医学博士、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(同上)	呼吸器内科主任部長
松井 薫	小細胞肺癌に対する至適化学療法の研究	熊本大学医学部、昭和50年卒、医学博士、肺腫瘍、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呼吸器・アレルギー医療センター・呼吸器内科(同上)	診療局長

中川 和彦	限局型小細胞肺癌における胸部照射線療法の研究	熊本大学医学部、昭和 58 年卒医学博士、内科学	近畿大学医学部 内科学教室腫瘍内科部門・臨床腫瘍学・肺癌 (同上)	教授
河原 正明	限局型小細胞肺癌に対する集学的治療の研究	大阪市立大学医学部、昭和 47 年卒、医学博士、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・呼吸器悪性腫瘍 (同上)	統括診療部長
木浦 勝行	限局型小細胞肺癌における胸部照射線療法の研究	岡山大学医学部、昭和 58 年卒、医学博士、臨床腫瘍学、腫瘍、呼吸器内科	岡山大学医学部・肺癌化学療法 (岡山大学病院)	准教授