

(平成 23 年度研究報告書)

23-A-18 呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科

田村 友秀

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

本研究の目的は、肺癌をはじめとする胸部悪性腫瘍の治療成績の飛躍的向上を目指して、化学療法、手術療法、放射線療法、およびこれらの治療法を組み合わせた集学的治療について、多施設共同臨床試験を実施し、新たな標準的治療を確立することである。

現在 5 試験が症例集積中あるいは追跡中、3 試験が計画中である。第 1 年次は、高齢者切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する第 III 相試験、高齢者進行非小細胞肺癌に対する第 III 相試験を完了し、成果を発表した。また、進展型小細胞肺癌に対する第 III 相試験、再発小細胞肺癌に対する第 II 相試験が終了し、その成果を発表予定である。現在、3 つの新規臨床試験を計画中である。

研究経費

38,400 千円

研究班の組織

田村 友秀 国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科・呼吸器内科長 肺がん治療の開発戦略に関する研究

大江 裕一郎 国立がん研究センター東病院 副院長兼呼吸器腫瘍科・呼吸器内科長 進行した胸部悪性腫瘍に対する標準的治療と支持療法

樋田 豊明 愛知県がんセンター中央病院 呼吸器内科部・部長 進行肺がんの集学的治療に関する研究

横山 晶 新潟県立がんセンター新潟病院・院長 進行肺癌の化学療法の研究

安宅 信二	近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター・肺がん研究部長	進行肺癌に対する集学的治療
武田 晃司	大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科・部長	進行肺癌に対する集学的治療
中川 和彦	近畿大学医学部・教授	進行肺癌の集学的治療
岡本 浩明	横浜市立市民病院・呼吸器内科部長	肺小細胞がんに対する標準的治療法の確立 進行肺非小細胞がんに対する有効な治療法の開発
里内 美弥子	兵庫県立がんセンター 呼吸器内科・部長	進行肺癌に対する集学的治療
平島 智徳	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 肺腫瘍内科・主任部長	進行肺癌に対する有効な化学療法の開発
森 清志	栃木県立がんセンター・化学療法部長	進行性肺癌に対する集学的治療とその標準的治療の確立
今村 文生	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター 呼吸器内科主任部長 兼 臨床腫瘍内科 部長	進行肺癌に対する化学療法
山本 信之	静岡県立静岡がんセンター・副院長兼呼吸器内科部長	進行肺癌の集学的治療
西尾 誠人	がん研究会有明病院 呼吸器内科・副部長	進行肺癌に対する化学療法
池田 徳彦	東京医科大学・主任教授	呼吸器悪性腫瘍に対する外科切除を含む標準的治療確立
坪井 正博	神奈川県立がんセンター 呼吸器外科・医長	呼吸器悪性腫瘍に対する外科切除を含む標準的治療確立

小池 輝明	新潟県立がんセンター新潟病院・副院長	肺がんにおける外科的標準的治療確立の研究
多田 弘人	大阪市立総合医療センター・呼吸器外科・副院長	肺がん切除例の集学的治療
浅村 尚生	国立がん研究センター中央病院 呼吸器腫瘍科・呼吸器外科長	進行肺がんに対する手術療法を中心とした集学的治療
一瀬 幸人	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター・臨床研究センター長	肺癌切除例を対象とした集学的治療の有効性
吉田 純司	国立がん研究センター東病院 呼吸器腫瘍科 呼吸器外科・外来医長	進行肺がんに対する手術療法を中心とした集学的治療
吉村 雅裕	兵庫県立がんセンター・診療部長 兼 呼吸器外科部長	肺癌に対する拡大区域切除の妥当性
伊藤 志門	愛知県がんセンター中央病院 呼吸器外科部・医長	進行肺癌の集学的治療
鈴木 健司	順天堂大学医学部附属順天堂医院・呼吸器外科 教授	早期肺癌に対する縮小切除と進行肺癌に対する集学的治療に関する研究
近藤 晴彦	静岡県立静岡がんセンター・副院長 兼 呼吸器外科部長	肺がん切除例の集学的治療
岡田 守人	広島大学 腫瘍外科・教授	呼吸器悪性腫瘍に対する外科治療の意義と確立
永井 完治	国立がん研究センター東病院 呼吸器腫瘍科・呼吸器外科長	肺の神経内分泌がんに対する手術適応と化学療法に関する研究
石川 雄一	癌研究会癌研究所病理部・部長	肺の神経内分泌がんの病理診断に関する研究

野口 雅之	筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻診断病理学・教授	肺神経内分泌癌の発生の病理学
渡邊 俊一	国立がん研究センター中央病院・呼吸器腫瘍科・呼吸器外科 医長	局所進行肺がん手術のための画像抽出方法と手術適応拡大に関する研究
渡辺 裕一	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科・医員	小型肺腺癌に対する診断、手術支援システムの開発
富山 憲幸	大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座 放射線医学・教授	呼吸器悪性腫瘍における画像抽出方法の考案や最適化に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：

本研究の目的は、肺癌をはじめとする胸部悪性腫瘍の治療成績の飛躍的向上を目指して、化学療法、手術療法、放射線療法、およびこれらの治療法を組み合わせた集学的治療について、多施設共同臨床試験を実施し、新たな標準的治療を確立することである。わが国の肺癌治療成績は、世界のトップレベルにある。本研究は、わが国の高度な技術を駆使した質の高い臨床試験を実施し、その成果を世界へ発信することを使命とする。本研究グループは、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) に所属し、JCOG 肺がん内科グループ、肺がん外科グループとして、臨床試験を実施する。

第1年次

(到達目標)

- 1 症例登録中の臨床試験を計画通りに適切に実施する。
- 2 「限局型小細胞肺癌に対するエトポシド+シスプラチン (EP) と胸部放射線多分割照射同時併用療法に引き続く、イリノテカン+シスプラチン (IP) と EP を比較する第 III 相試験 (JCOG0202)」と「治療抵抗性小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン療法の第 II 相試験 (JCOG0901)」の最終解析を実施し、これらの患者群に対する新治療法の確立に関する最終結果を得る。
- 3 計画中の「肺原発高悪性度神経内分泌癌に対する第 III 相試験」および「高齢者進展型小細胞肺癌に対する第 III 相試験」のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG 運営委員会にて承認を得る。
- 4 肺原発神経内分泌腫瘍の生検・細胞診標本と切除標本を参加施設より収集する。(永井小班)

(年次評価時点の実績要点)

- 1 進行中の臨床試験への症例登録はこれまでほぼ順調に進められている。
- 2 JCOG0202 および JCOG0901 は本年度中に最終解析を実施する予定である。
- 3 「肺原発高悪性度神経内分泌癌に対する第 III 相試験」および「高齢者進展型小細胞肺癌に対する第 III 相試験」の JCOG プロトコール・コンセプト検討会が開催された。
- 4 結果はまだであるが、研究自体はほぼ予定どおり進んでいる。(永井小班)

この他、

- 5 症例登録を完了して追跡中であった「進展型小細胞肺癌に対するアムルビシン+シスプラチン (AP) 対イリノテカン+シスプラチン (IP) の多施設共同ランダム化比較第 III 相試験 (JCOG0509)」は第 2 回中間解析にて早期中止が勧告された。その成果は、平成 24 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の口演で発表予定である。
- 6 計画中の「進展型小細胞肺癌に対する第 III 相試験」のための安全性予備試験プロトコールを作成、参加施設の IRB 審査に申請した。

- 7 JCOG0803の結果に基づき、高齢者進行非小細胞肺癌に対する次期第III相試験の試験デザインを決定し、プロトコールコンセプトを作成中である。

研究成果と考察

第1年次評価時点

(1) 実施中の臨床試験

- 1-1 「胸部CT所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究 (JCOG0301)」
病理学的浸潤/非浸潤癌に関するCT画像診断基準を検討する。平成16年に818例の登録完了。10年間の追跡中。最終登録から5年(追跡期間中央値7.5年)の解析を実施し、本研究結果から定義した画像上非浸潤癌の5年生存割合、無再発生存割合はともに97.0%、一方、2cm以下の画像上浸潤癌ではそれぞれ93.4%、97.7%であった。
- 1-2 「限局型小細胞肺癌に対するエトポシド+シスプラチン(EP)と胸部放射線多分割照射同時併用療法に引き続く、イリノテカン+シスプラチン(IP)とEPを比較する第III相試験 (JCOG0202)」
イリノテカンを含む新たな標準治療樹立の研究。平成18年に283例の登録を完了。1月に最終解析を実施した。結果はASCO総会で発表予定である。
- 1-3 「高齢者切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する胸部放射線療法単独と低用量連日カルボプラチン+胸部放射線同時併用療法とのランダム化比較試験 (JCOG0301)」
少量抗がん剤投与の追加効果を検証する。平成22年に200例の登録を完了。追跡中の平成23年3月の中間解析で有効中止。化学療法併用群が生存で有意に優れる(HR 0.68)という結果を得た。欧州臨床腫瘍学会(ESMO)総会で口演発表。最終追跡結果・再発形式などをASCO総会で発表予定である。論文投稿中。
- 1-4 「進展型小細胞肺癌に対するアムルピシン+シスプラチン(AP)対イリノテカン+シスプラチン(IP)の多施設共同ランダム化比較第III相試験 (JCOG0509)」
進展型小細胞肺癌に対する新たな標準治療の確立を目指す。平成22年に282例の登録完了。追跡中の第2回中間解析にて早期中止となった。その成果は、ASCO総会にて口演発表の予定である。
- 1-5 「病理病期I期(T1>2cm)非小細胞肺癌完全切除例に対する術後化学療法の臨床第III相試験 (JCOG0707)」
標準治療UFTに対する新治療S-1の有用性の検証を目的とする。予定症例数960例。症例登録中。
- 1-6 「高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとドセタキセル・シスプラチン併用を比較する第III相ランダム化比較試験 (JCOG0803/WJOG4307)」
高齢者に対する単剤療法へのプラチナ製剤の追加効果を検証する。平成21年9月の中間解析結果に基づき276例登録の時点で無効中止となった。平成23年のASCO総会で口演に採択され、注目を集めた。
- 1-7 「治療抵抗性小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシン療法の第II相試験 (JCOG0901)」
標準治療の存在しない患者群に対する新たな標準治療の確立を目指す。平成23年に80例の症例登録を完了。3月に腫瘍縮小効果の施設外検閲を行い、まもなく最終解析を実施予定である。

(2) 計画中の臨床試験

- 2-1 「肺原発高悪性度神経内分泌癌に対する術後補助化学療法の大規模臨床第III相試験」
JCOGプロトコールコンセプト検討会において、研究組織を再編することになった。
- 2-2 「高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン・エトポシド療法とカルボプラチン・イリノテカン療法の第III相試験」
プロトコールコンセプトが承認され、プロトコール作成を開始した。

倫理面への配慮

臨床研究の計画・実施に際しては、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、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従い以下を遵守する。(1)研究実施計画書の参加各施設の倫理審査委員会(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)臨床試験審査委員会、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。また、試験治療において標準治療に匹敵する有効性が期待されること、適切な症例選択規準・治療中止規準の設置により個々の症例の安全性を確保すること、など試験参加による不利益を最小限にするよう配慮する。