

厚生労働科学研究研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業  
その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成15(2003)年 4月

## 目 次

I	総括研究報告	1
	その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 福岡正博	
II	分担研究報告	
	1 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 西條長宏	3
	2 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 大江裕一郎	5
	3 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 西脇裕	7
	4 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 森清志	11
	5 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 渡辺古志郎	13
	6 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 野田和正	16
	7 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 横山晶	18
	8 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 杉浦孝彦	20
	10 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 根来俊一	21
	11 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 今村文生	24
	12 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 松井薫	25
	13 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 河原正明	27
	14 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 中川和彦	29
	15 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討 早川和重	30
	16 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 高田佳木	33
	17 その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発 山本信之	35
III	研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV	研究成果の刊行物 別刷	別添

総括研究報告書

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 福岡 正博 近畿大学医学部腫瘍内科部門教授

研究要旨 切除不能局所進行非小細胞肺癌の予後を改善することを目的とし、最近開発された分子標的薬を組み入れた新しい治療法を開発することが当該研究の主題である。まず、シスプラチンとビノレルヒンとの併用化学療法と胸部放射線照射の同時併用療法が現在の標準治療として妥当であることを示した。分子標的薬Gefitinibを含んだ治療法としては、化学療法との同時投与を避け、シスプラチンとビノレルヒンの併用化学療法施行後にGefitinibを3週間投与し、肺毒性のないことを確認した後に胸部放射線治療を追加する治療を計画した。

分担研究者 西條長宏・国立がんセンター中央病院部長、大江裕一郎・国立がんセンター中央病院医長、加藤治文・東京医科大学教授、西脇裕・国立がんセンター東病院部長、森清志・栃木県立がんセンター医長、渡辺古志郎・横浜市立市民病院部長、野田和正・神奈川県立がんセンター部長、横山晶・新潟県立がんセンター新潟病院部長、杉浦孝彦・愛知県がんセンター部長、根来俊一・大阪市立総合医療センター部長、今村文生・大阪府立成人病センター部長、松井 薫・大阪府立羽曳野病院部長、河原正明・国立療養所近畿中央病院診療部長、中川和彦・近畿大学医学部講師、早川和重・北里大学医学部教授、高田佳木・兵庫県立成人病センター部長、山本信之・静岡県立静岡がんセンター部長

A 研究目的

切除不能局所進行非小細胞肺癌は肺がん全体の約30%を占め、その治療成績は5年生存率で15%前後である。この治療成績を向上することを目的とし、最近、開発された分子標的薬を含んだ新しい治療法を考案し、その有効性を検討することとした。

B 研究方法

最終的には無作為化比較試験を行うことであるが、その場合の対照となる現在の標準的治療としてどの治療法を選択するかを検討を行った。分担研究者がこれまで行ってきた種々の化学療法と胸部放射線照射 (TRT) との併用療法の中からシスプラチン (CDDP) とビノレルヒン (VNR) の併用化学療法とTRTの同時併用療法をとりあげた。CDDP+VNR+TRTの第I相試験は、切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌、PS 0、1、70歳以下の初回治療例を対象にCDDP 80mg/m<sup>2</sup>をDay 1、VNR 20~25 mg/m<sup>2</sup>をDay 1、8に4週間隔で2サイクル投与し、TRT 30 Gy/15fx/3wを化学療法の1サイクル目と2サイクル目に同時併用する方法で施行された。さらに非小細胞肺癌における最初の分子標的薬として最近開発されたGefitinibの非臨床試験における放射線治療との強い相乗効果を生かした治療法を考案し、その忍容性と有効性を検

討することとした。

倫理面への配慮

Gefitinibの毒性に関して慎重に検討し、また、これまでの内外の臨床試験の結果を参考にし、患者に不利益とならないよう配慮し、作成された実施計画書はJCOGのプロトコール審査委員会の審議を経て、各施設のIRBの承認を得る。臨床試験への参加にあたっては、研究の目的、方法、予測される利益、不利益、同意の撤回が随時可能であり、撤回しても不利益を受けないこと等を十分説明し、十分な考慮時間を与えた上で文書で同意をとることとした。また、患者の個人情報の守秘義務を守ることに配慮した。

C 研究結果

CDDP+VNRとTRTの同時併用の第I相試験には18例の患者が登録され、用量制限因子は血液毒性であり、CDDP 80mg/m<sup>2</sup> Day 1、VNR 20 mg/m<sup>2</sup> Day 1、8がTRTと併用する推奨用量であることが示された。この試験では奏効率83%、無増悪生存期間中央値が14ヶ月の優れた結果が得られており、現時点の切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の標準的治療とすることが妥当と判断した。引き続き行うGefitinibを含んだ治療法としては、Gefitinibは化学療法と併用した大規模臨床試験でその追加効果か認められなかったこと、VNRとの併用で強い毒性が出現すること、Gefitinib単独で肺障害・間質性肺炎の重篤な毒性のあることが明らかになった。そこで、化学療法との同時併用は避け、CDDP+VNRの併用化学療法を先行した後にGefitinibを投与し、肺障害の出現しないことを確認してからTRTを併用する治療法を検討することとした。

D 考案

CDDP+VNRとTRTの同時併用療法は、ほぼfull doseの投与量が可能であり、得られた奏効率、無増悪生存期間も優れ、従来のCDDPを含む放射線化学療法の成績と比べて同等以上の成績が得られると考えられ、無作為化比較試験における対照治療として妥当と判断した。Gefitinibを含んだ治療法としては、

当初CDDP+VNR+TRTにGefitinibを上乗せする治療法を考えたが、Gefitinibと化学療法との併用試験の結果、上乗せ効果の見られなかったこと、Gefitinibによる肺障害・間質性肺炎の発症などを考慮し、化学療法と分離して使用すること、単独での安全性を確認してから放射線治療と併用することにした。Gefitinibの非臨床試験で認められている放射線との強い相乗効果から優れた結果が期待できるものと考えた。

#### E 結論

CDDP+VNRはfull doseに近い量でTRTとの同時併用が可能であり、その効果から本研究における無作為化比較試験における対照群の治療として妥当である。Gefitinibの毒性、化学療法剤との同時併用で優れた効果が期待できないことから、まず標準的化学療法を施行後にGefitinibとTRTを併用する新しい治療法を計画した。この治療法の忍容性が確認できれば、直ちに対照治療との無作為化比較試験を行うことにした。

#### F 健康危険情報

特になし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Wolf M, Macleod A, Forsythe B, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J, Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial) *J Clin Oncol*, in press
- 2) Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, Takeda K, Swaisland H, Nakatani I, Hirose M, Dong R P, Fukuoka M Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral edipermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839, Iressa) in Japanese patients with solid malignant tumors *Ann Clin Oncol*, in press
- 3) Komiya T, Fusetani N, Matsunaga S, Kubo A, Kaye F J, Kelly M J, Tamura K, Yoshida M, Fukuoka M and Nakagawa K Rittetazine B, a new cytotoxic natural compound, induces apoptosis on cancer cell, *Cancer Chemother Pharmacol*, in press
- 4) Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Nittani H, Fukuoka M Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer 2003 *Br J Cancer* 10 88(3) 335-341
- 5) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, Takeuchi K, Furuse K, Yoneda S, Hasegawa K, Noda K, Kinoshita H, Kimura I, Taguchi T, Kanamaru R,

Horkoshi N and Nittani H Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese 2002 *Int J Clin Oncol* 7 177-186

- 6) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N The Japan Clinical Oncology Group Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer 2002 *N Engl J Med* 346(2) 85-91
- 7) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H and Saijo N Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 2002 *J Clin Oncol* 20 3054-3060
- 8) Tsurutani J, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Oka M, Kohno S, Fukuoka M, and Nakagawa K Mutational analysis of the  $\beta$ -tubulin gene in lung cancer 2002 *Lung Cancer* 35 11-16
- 9) Tsurutani J, Nitta T, Hirashima T, Komiya T, Uejima H, Tada H, Negoro S, Tohda A, Fukuoka M and Nakagawa K Point mutations in the topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan 2002 *Lung Cancer* 35 299-304
- 10) Yamada M, Kudoh S, Fukuda H, Nakagawa K, Yamamoto N, Nishimura Y, Negoro S, Takeda K, Tanaka M and Fukuoka M Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer 2002 *Br J Cancer* 87 258-263
- 11) Matsumoto T, Ohashi Y, Morita S, Kobayashi K, Shibuya M, Yamaji Y, Eguchi K, Fukuoka M, Nagao K, Nishiwaki Y and Nittani H The quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOL-ACD) Validity and reliability in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer 2002 *Qual Life Res* 11 483-493,
- 12) Inoue A, Kunitoh H, Mori K, Nukiwa T, Fukuoka M, Saijo N Phase I trial of weekly docetaxel in elderly patients with non-small cell lung cancer 2002 *Lung Cancer* 38 205-209

#### H 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 西條長宏 国立がんセンター中央病院 部長

研究要旨 新規抗悪性腫瘍薬（塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタピン、ビノレルピン）の開発・導入に伴い、これらを用いた放射線治療との至適併用法が試みられている。今年度は塩酸イリノテカンを用いた III 期非小細胞がんに対する治療戦略の現状をレビューし今後の検討課題を明らかにした。

#### A 研究目的

非小細胞がんの発生とそれによる死亡は急増している。早期発見・早期切除の努力にも拘らず大半の症例は進行肺癌として発見される。局所進行肺癌に対する標準的治療は化学療法+放射線治療とされているが新規抗悪性腫瘍薬を如何に組み合わせるかは重要な検討課題である。今年度は塩酸イリノテカンの至適併用法を明らかにする目的で塩酸イリノテカンを含む放射線化学療法に関する成績をレビューする。

#### B 研究方法

まず III 期非小細胞がんに対する至適放射線照射法（照射量、分割方法など）についての現状をレビューする。次に化学療法と併用する場合のタイミング、薬剤の種類等について検討を加える。タイミングについては Immediate concurrent、Immediate hybrid、Delayed hybrid、Sequential、Alternative など様々な方法があるがいずれがベストかを分析する。また、放射線療法と併用する化学療法 regimen について検討し至適化学療法 regimen を明らかにする。塩酸イリノテカンについては preclinical の実験で放射線治療との併用の rationale となる成績を分析する。塩酸イリノテカンの至適投与量を決定するため、第 I 相、第 II 相、第 I/II 相試験の成績をレビューし、塩酸イリノテカン単独及び塩酸イリノテカン+シスプラチンの至適投与量、至適投与方法、化学療法 regimen としての有効性を明らかにする。また、放射線治療と併用の際の至適投与量・至適投与タイミングを検討する。国内のみならず国外でも塩酸イリノテカ

ンを用いた併用法が検討されているため、国外の投与方法、治療成績と比較検討を行う。

#### C 研究結果

現時点での III 期非小細胞がんに対する放射線化学療法の標準的治療成績は生存期間中央値約 16 カ月、2 生存率 30-45%、5 年生存率 15%と改善してきている。化学療法と放射線治療のタイミングは米国式の late hybrid とされる方法（induction 化学療法後、化学療法と放射線治療を同時に行うやり方）とわが国で行われている immediate concurrent（最初から化学療法と放射線治療を同時に使う）法のいずれを用いても同程度の優れた成績がえられている。塩酸イリノテカンの至適投与量は単独投与の場合 100mg/m<sup>2</sup> weekly で、シスプラチン（60-80mg/m<sup>2</sup>）との併用では 60mg/m<sup>2</sup> weekly となっている。放射線治療と full dose シスプラチン+塩酸イリノテカン を同時併用できれば至適併療法といえるが毒性の問題でこの併用は無理であることが示されている。塩酸イリノテカン単独を放射線治療と同時併用した場合の至適投与量は 45-60mg/m<sup>2</sup> weekly となっている。JCOG では塩酸イリノテカン+シスプラチンによる導入化学療法後、塩酸イリノテカン+放射線治療の同時併用療法を行った。奏効率、生存期間中央値共標準的治療成績を上回る成績をえたが導入化学療法中に増悪する症例の存在が問題視され今後の比較試験の対照 arm とはなりえないと判断されている。

現在、塩酸イリノテカン+カルボプラチンに放射線治療を併用する第 I 相試験が終了し第 III 相試

験で、その意義が検討されつつあるが治療のコンプライアンスが注目される。

#### D 考察

塩酸イリノテカン是非臨床で放射線増感作用を示したため臨床での治療効果増強が期待された。しかし臨床での放射線治療との併用は強い毒性を示し十分な薬剤投与が不可能であった。ことに標準的合併療法と思われる同時併用が難しいことが明らかにされた。今後、塩酸イリノテカンの効果を活かすうる投与法の工夫が望まれる。

#### E 結論

非小細胞がんに対する新しい抗悪性腫瘍薬が導入されつつあるが放射線治療と full dose 併用する regimen の開発は III 期非小細胞がんの治療成績向上に必須と思われる。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

- 1) Sekine, I, Nishiwaki, Y, Ogino, T, Yokoyama, A, Saito, M, Mori, K, Tsukiyama, I, Tsuchiya, S, Hayakawa, K, Yoshimura, K, Ishizuka, N and Sajo, N Phase II study of twice-daily high-dose thoracic radiotherapy alternating with cisplatin and vindesine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer JCOG 9306 J Clin Oncol 20(3) 797-803, 2002
- 2) Naruse, I, Ohmori, T, Ao, Y, Fukumoto, H, Kuroki, T, Mori, M, Sajo, N and Nishio, K Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TK1) Iressa® (ZD1839) in an EGFR-expressing multidrug resistant cell line *in vitro* and *in vivo* Int J Cancer 98 310-315, 2002
- 3) Fukuoka, K, Arioka, H, Iwamoto, Y, Fukumoto, H, Kurokawa, H, Ishida, T, Tomonari, A, Suzuki, T, Usuda, J, Kanzawa, F, Kimura, H, Sajo, N and Nishio, K Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells Cancer Chemother Pharmacol 49 385-390, 2002
- 4) Naruse, I, Fukumoto, H, Sajo, N and Nishio, K Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin Jpn J Cancer Res 93 574-581, 2002
- 5) Ohe, Y and Sajo, N Results of recent Japanese clinical trials in lung cancer Clin Lung Cancer 3(4) 243-248, 2002
- 6) Ohira, T, Akutagawa, S, Usuda, J, Nakamura, T, Hirano, T, Tsuboi, M, Nishio, K, Taguchi, F, Ikeda, N, Nakamura, H, Konaka, C, Sajo, N and Kato, H Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray Oncology Rep 9 723-728, 2002
- 7) Sajo, N Translational study in cancer research Intern Med 41(10) 770-773, 2002
- 8) Sajo, N The molecular biology and signal transduction of epidermal growth factor receptor New Developments in lung cancer 1(2) 3-6, 2002
- 9) Sajo, N Irinotecan combined with radiation therapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer current trials Clin Lung Cancer 4(Suppl 1) S21-S25, 2002
- 10) Nokihara, H, Sajo, N A patient with stage III non-small-cell lung cancer treated with irinotecan plus radiation therapy Case Studies in Lung Cancer 1(8) 2-7 2002

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 大江裕一郎 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨 切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線治療の長期成績および生存に影響する治療上の要因を明らかにする目的で、JCOG 肺癌内科グループで実施した臨床試験に登録された 240 例を解析した。全症例の生存期間中央値は 16 1 月、5 年生存率は 14 4%、9 年生存率は 12 0%であった。生存に影響を与える治療上の要因は見いだせなかった。今後、切除不能局所進行非小細胞肺癌の治療成績を向上させる為には分子標的薬の導入などの新しい strategy が必要と考えられた。

#### A 研究目的

従来、切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する標準的治療法は胸部放射線治療であると考えられてきた。近年の臨床試験の成績により、胸部放射線治療に化学療法を併用することにより治療成績が向上することが示されている。しかし、胸部放射線治療と化学療法併用での長期の治療成績および生存に影響する治療上の要因は明らかではない。切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線治療の長期成績および生存に影響する治療上の要因を明らかにする目的で、JCOG 肺癌内科グループで実施した臨床試験に登録された 240 例を解析した。

#### B 研究方法

JCOG 肺癌内科グループで実施した切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する臨床試験のうち、JCOG データセンターでデータ管理を行っており症例登録終了より 3 年以上経過した 6 試験 (JCOG8902, 9201, 9306, 9405, 9601) に登録された 240 例を対象に解析を実施した。対象症例の年齢中央値は 60 才 (35-75 才)、男 207、女 33、PS0 58、1 172、2 9、病期 IIB 2、IIIA 63、IIIB 175 であった。生存に影響する治療上の要因を明らかにするために、N 因子、年齢、性別、組織型、CDDP の有無、CPT-11 の有無、総線量、同時放射線治療の有無、放射線治療休止期間の有無、1 日 2 回照射法採用の有無について Cox 回帰モデルにより生存期間との相関を検討した。

#### C 研究結果

6 試験には 11 症例から 70 症例が登録された。試験毎の生存期間中央値は、11 9 月から 19 7 月で、5 年生存率は 0%から 17 6%であった。全 240 症例の MST は 16 1 月、5 年生存率は 14 4 (95%CI 9 6-19 2) % (IIIA 16 3%, IIIB 13 4%)、9 年生存率は 12 0%であった。Cox 回帰モデルによる各因子と生存期間との相関を検討した結果では、N 因子および年齢が生存期間と相関することが示された。性別および組織型は生存期間とは相関しなかった。また、治療に関係する要因では、CDDP の有無、CPT-11 の有無、総線量、同時放射線治療の有無、放射線治療休止期間の有無、1 日 2 回照射法採用の有無は生存期間とは相関しないことが示され、生存に影響を与える治療上の要因は見いだせなかった。

#### D 考察

わが国では、治癒切除以外に非小細胞肺癌の症例を治癒させる方法は存在しないと考えられてきた。しかし、今回の 240 例の検討では、5 年生存率 14 4%、9 年生存率 12 0%であり切除不能局所進行非小細胞肺癌の症例は胸部放射線治療および化学療法の併用により治癒し得ることが示された。さらに、この成績は N2 非小細胞肺癌の切除成績とほぼ同等である。今回検討された症例は切除不能と考えられる症例であり、IIIB 期の症例が 73%を占めている。したがって、

切除可能と考えられる N2 非小細胞肺癌に対して胸部放射線治療と化学療法の併用による治療を施した場合には、従来の切除成績を上回る可能性が指摘できる。N2 非小細胞肺癌に対する手術の意義は今後検討されるべき研究課題である。

JCOG 肺がん内科グループでは切除不能進行非小細胞肺癌の治療に、1日2回照射、胸部放射線治療の総線量の増量、CPT-11 の導入などを試みてきた。今回、Cox 回帰モデルによる各因子と生存期間との相関を検討した結果では、CDDP の有無、CPT-11 の有無、総線量、同時放射線治療の有無、放射線治療休止期間の有無、1日2回照射法採用の有無は生存期間とは相関しないことが示された。今後、切除不能局所進行非小細胞肺癌の治療成績を向上させるためには分子標的薬の導入などの新しい strategy が必要と考えられた。

#### E 結論

切除不能進行非小細胞肺癌は胸部放射線治療と化学療法の併用にて治療し得る疾患である。しかし、5年生存率約15%にすぎず、さらに治療率を向上させるためには、分子標的薬の導入などの新しい strategy が必須である。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

- 1) S Niho, Y Ohe, R Kakinuma, K Kubota, T Matsumoto, H Ohmatsu, K Goto and Y Nishiwaki Phase II study of docetaxel and cisplatin administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer Lung Cancer 35 209-214, 2002
- 2) T Natsume, Y Koh, M Kobayashi, H Fukumoto, F Takahashi, T Nakamura, Y Ohe, N Saijo and K Nishio Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF- $\alpha$  or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma in vivo Cancer Chemother Pharmacol 49 35-47, 2002
- 3) H Kusaba, T Tamura, T Shimoyama, K Hotta, A Inoue, H Nokihara, Y Ueda, Y

Akiyama, N Yamamoto, I Sekine, H Kunitoh, Y Ohe, T Kodama and N Saijo Phase I/II study of 3-week cycle cisplatin-gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer Jpn J Clin Oncol 32 43-47, 2002

- 4) F Takahashi, S Akutagawa, H Fukumoto, S Tsukiyama, Y Ohe, K Takahashi, Y Fukuchi, N Saijo and K Nishio Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice Int J Cancer 98 707-712, 2002
- 5) Y Ohe, N Saijo Results of recent Japanese clinical trials in lung cancer Clin Lung Cancer 4 243-248, 2002
- 6) Y Ohe Treatment-related death from chemotherapy and thoracic radiotherapy for advanced cancer Panminerva Med 44 205-212, 2002
- 7) I Sekine, N Yamamoto, H Kunitoh, Y Ohe, T Tamura, T Kodama, N Saijo Relationship between objective responses in phase I trials and potential efficacy of non-specific cytotoxic investigational new drugs Ann Oncol 13 1300-1306, 2002
- 8) M Saeki, S, Ozawa, Y Saito, H Jinno, T Hamaguchi, H Nokihara, Y Shimada, H Kunitoh, N Yamamoto, Y Ohe, Y Yamada, K Shirao, M Muto, K Mera, K Goto, H Ohmatsu, K Kubota, S Niho, R Kakinuma, H Minami, A Ohtsu, T Yishida, N Saijo, J Sawada Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A10 Drug Metabol Pharmacokin 17 488-490, 2002



その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 西脇 裕 国立がんセンター東病院 部長

**研究要旨** 国立がんセンター東病院においてイレッサが投与された非小細胞肺癌 149 例についてレトロスペクティブに検討した。イレッサの奏効率は 21%であったが、投与症例のうち 106 例（71%）は腺癌であり、各主治医が意識的に腺癌を選択している可能性が示唆された。また、急性肺障害・間質性肺炎(ILD)は 2 例に認められ、うち 1 例が死亡していた。多変量解析により、イレッサによる腫瘍縮小効果が期待出来る有意な因子として女性があげられたが、腺癌は有意な因子ではなかった。ILD に関係する有意な因子は認められなかった。

#### A. 研究目的

国立がんセンター東病院でイレッサが投与されたすべての肺癌症例について(2003 年 3 月 20 日現在)、その背景因子、腫瘍縮小効果、急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の発生状況について調査することを目的とした。

#### B. 研究方法

2002 年 6 月 18 日から 2003 年 3 月 4 日までに国立がんセンター東病院でイレッサが投与された非小細胞肺癌(NSCLC) 149 例を対象として、レトロスペクティブに検討した。

#### C. 研究結果

症例は、年齢中央値 61 歳(36~86 歳)、男性 93 例、女性 56 例であり、組織型別には、腺癌 106 例 (71%)、扁平上皮癌 21 例 (14%)、大細胞癌 13 例 (9%)、腺扁平上皮癌 2 例 (1%)、確認中 7 例であった。投与期間中央値は 37 日(4~204 日)、で前治療として手術施行例 42 例 (28%)、胸部放射線療法施行 29 例 (19%)、

化学療法施行例 129 例 (87%) であった。化学療法が施行された 129 例について、イレッサが投与開始となるまでに施行された化学療法のレジメン数は、1 レジメン 59 例、2 レジメン 46 例、3 レジメン 21 例、4 レジメン 2 例、7 レジメン 1 例であった。投与された抗癌剤の種類は、シスプラチン 97 例、ピノレルビン 87 例、ドセタキセル 69 例、ゲムシタビン 53 例、カルボプラチン 23 例、パクリタキセル 23 例、イリノテカン 11 例、ビンデシン 6 例、マイトマイシン 5 例であった。

主治医別に検討すると、投与症例の腺癌の割合は 83~63%、女性の割合は 67~24%であり、各主治医は、イレッサを投与するにあたり、症例を性別で選択している傾向は認められなかったが、主に腺癌症例を選択している傾向が認められた。

腫瘍縮小効果は、PR 29 例、NC 46 例、PD 48 例、NE 12 例、投与開始直後であり効果不明 14 例であった。効果が判定できる症例 135 例における奏効率は 21%であった。

2003年3月20日現在では、41例が死亡しており、イレッサ投与終了日から死亡までの期間の中央値は36日(1~129日)であった。また、イレッサ投与終了日から30日以内の死亡症例は20例であった。薬物有害事象のひとつであるILDは2例(13%)に発症しており、うち1例が死亡していた。

年齢、性別、組織型(腺癌 vs 非腺癌)、前治療として化学療法の有無、胸部放射線療法の有無、手術の有無の6つの因子で多変量解析を行うと、腫瘍縮小効果PRに関わる因子として女性であることが挙げられた( $p=0.0067$ )。組織型が腺癌かどうかは有意な因子ではなかった( $p=0.1145$ )。また、同じ6つの因子にて間質性肺炎に関わる因子を多変量解析で検討したが、どれも有意な因子ではなかった。

#### D 考察

上皮増殖因子レセプター(epidermal growth factor receptor, EGFR)は、免疫染色によりNSCLCの32~93%に発現が確認されており、うち45%は過剰発現しているとされている。イレッサは、このEGFRのチロシキナーゼを阻害する薬剤として、NSCLCに対する有効性が確認されている。前治療として化学療法が施行され再発したNSCLCに対する臨床試験では、10~20%の腫瘍縮小効果が報告されている。

当院においても、主に化学療法施行後再発した症例についてイレッサが投与されていたが、その奏効率は21%と、従来の報告と同等であった。各主治医とも、意識的に腺癌を選択してイレッサを投与した傾向が認められたが、女性を選択した傾向は認められなかった。イレッサが奏効する因子について多変量解析で検討したが、従来の報告通り、女性が有意に

イレッサが奏効しやすい因子であった。腺癌もイレッサの効果が期待できる因子と報告されているが、当院の検討では有意ではなかった。

最近、イレッサの有害事象としてILDが問題になっているが、当院の149例の中では2例(13%)に発症が認められた。このうち、1例が死亡しているが、病理解剖が施行されていないため、画像上の判断であり、本当の死因については不明であった。ILDの発症に関わる因子についても多変量解析で検討したが、有意な予測因子はあげられなかった。

また、これまでに死亡が確認された41例について検討してみると、イレッサ投与終了日から死亡までの期間の中央値は36日であり、更に、イレッサ投与終了日から30日以内の死亡例は20例であった。各主治医とも、臨床試験のエビデンスに基づき、有効性が期待される化学療法を施行した後、これ以上の抗癌剤の効果が期待出来ない症例に対して、最後の手段としてイレッサを投与していると推察されるため、イレッサの投与終了日から死亡までの期間が約1ヶ月と短期間であると考えられた。肺癌の進行に伴い全身状態が悪化した症例に対してやむを得ずイレッサが投与されているケースも多く、今後、有害事象の面からも慎重な症例選択が必要と考えられた。

#### E. 結論

当院におけるイレッサの奏効率は21%であったが、各主治医が投与症例を選択するにあたり、腺癌症例を意識的に選択している可能性があると考えられた。また、ILDは2例に発症しており、うち1例が死亡していた。イレッサによる腫瘍縮小効果が期待出来る有意な因子として女性があげられたが、ILDに関

係する有意な因子は認められなかった。

#### F 健康危険情報

イレッサの有害事象のひとつであるILDは、当院の149例中2例(1.3%)に発症が認められ、このうち1例が死亡していた。多変量解析の結果、このILDに関係する有意な因子は認められなかった。

#### G. 研究発表

1 Noda, K, Nishiwaki, Y, Kawahara, M, Negoro, S, Sugiura, T, Yokoyama, A, Fukuoka, M, Mori, K, Watanabe, K, Tamura, T., Yamamoto, S, Saijo, N Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer N Engl J Med 346 85-91, 2002

2 Sekine, I, Nishiwaki, Y, Ogino, T, Yokoyama, A, Saito, M, Mori, K, Tsukiyama, I, Tsuchiya, S, Hayakawa, K, Yoshimura, K, Ishizuka, N, Watanabe, K, Saijo, N Phase II study of twice-daily high-dose thoracic radiotherapy alternating with cisplatin and vindesine for unresectable stage III non-small-cell lung cancer Japan Clinical Oncology Group Study 9306 J Clin Oncol 20 797-803, 2002

3 Niho, S, Ohe, Y, Kakinuma, R, Kubota, K, Matsumoto, T, Ohmatsu, H, Goto, K, Nishiwaki, Y Phase II study of docetaxel and cisplatin administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer Lung cancer 35 209-214, 2002

4 Matsumoto, T, Ohashi, Y, Morita, S, Kobayashi, K, Shibuya, M, Yamaji, Y, Eguchi, K, Fukuoka, M, Nagao, K, Nishiwaki, Y, Nitani, H The quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOL-ACD) Validity and reliability in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer Qual Life Res 11 483-493, 2002

5 Nakajima, R, Yokose, T, Kakinuma, R, Nagai, K, Nishiwaki, Y, Ochiai, A. Localized pure ground-glass opacity on high resolution CT: histologic characteristics J Comput Assist Tomogr 26 323-329, 2002

6 Tanaka, K, Akechi, T, Okuyama, T, Nishiwaki, Y, Uchitomi, Y Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer J Pain Symptom Manage 23 484-489, 2002

7 Takada, M, Fukuoka, M, Kawahara, M, Sugiura, T, Yokoyama, A, Yokota, S, Nishiwaki, Y, Watanabe, K, Noda, K, Tamura, T, Fukuda, H, Saijo, N Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 J Clin Oncol 20 3054-3060, 2002

8 Akechi, T, Okamura, H, Nishiwaki, Y, Uchitomi, Y Predictive factors for suicidal ideation in patients with unresectable lung carcinoma, A 6-month follow-up study Cancer 95 1085-

93,2002

9 Kawasaki, H, Nagai, K, Yoshida, J,  
Nishimura, M, Nishiwaki, Y

Postoperative morbidity, mortality, and  
survival in lung cancer associated with  
idiopathic pulmonary fibrosis J Surg  
Oncol 81:33-37,2002

10 Harada, M, Yokose, T, Yoshida, J,  
Nishiwaki, Y, Nagai, K

Immunohistochemical neuroendocrine  
differentiation is an independent  
prognostic factor in surgically resected  
large cell carcinoma of the lung Lung  
Cancer 38 177-184, 2002.

11 Niho, S, Kubota, K, Goto, K,  
Ohmatsu, H, Matsumoto, T, Kakinuma,  
R, Nishiwaki, Y Triplet

chemotherapy with vinorelbine,  
gemcitabine, and cisplatin for advanced  
non-small cell lung cancer: a phase II study  
Brit J Cancer 87 1360-1364, 2002

12 Uchitomi, Y., Mikami, I, Nagai, K.,  
Nishiwaki, Y, Akechi, T., Okamura, H

Depression and psychological distress in  
patients during the year after curative  
resection of non-small-cell lung cancer J  
Clin Oncol 21: 69-77,2003

13 Takamochi, K, Yokose, T, Yoshida, J,  
Nishimura, M, Ohmatsu, H., Nagai, K,  
Nishiwaki, Y, Ochiai, A. Calcification in

large cell neuroendocrine carcinoma of  
the lung Jpn J Clin Oncol 33 10-  
13,2003

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 森 清志 栃木県立がんセンター 呼吸器内科医長

研究要旨 切除不能限局型進行非小細胞肺癌（切除不能 LD-NSCLC）の現在の治療成績は生存期間中央値(MST)で16～17ヶ月、5年生存率で15%程度である。この成績を向上するためには新しい有効な治療法の確立が必要である。近年新しい分子標的薬である上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)のイレッサが世界に先かけてわが国で最も早く承認された。イレッサを併用した治療法の有用性を現在の標準的治療である SD-TRT と化学療法の併用療法とのランダム化比較試験にて検証する比較試験が必須である。今年度はイレッサを用いた切除不能 LD-NSCLC に対する研究計画について検討したい。

A 研究目的

切除不能 LD-NSCLC の予後改善を目指し、SD-TRTに化学療法と新しい分子標的薬であるイレッサを併用した治療法の有用性を現在の標準的治療である SD-TRT と化学療法とのランダム化比較試験にて検証する。わが国で行われた臨床試験によって、放射線治療と化学療法の同時併用療法が生存期間を延長することが明らかにされたが、未だ満足できるものではなく、より優れた治療法の開発が望まれている。本研究で検討する放射線化学療法に新しい分子標的薬イレッサを併用することによって切除不能 III 期非小細胞肺癌のMSI が16～17ヶ月から20ヶ月以上に、5年生存率が15%から25%にまで向上することを期待する。

B 研究方法・計画

第1段階として以下の単アームでの第1/II相試験を計画。

プライマリエントポイントは安全性と奏効率である。

(1) 放射線治療+イレッサの feasibility study

(2) 放射線治療+化学療法+イレッサの feasibility study

第2段階として多施設共同の第III相比較試験を計画。

プライマリエントポイントは生存期間  
化学放射線治療法 VS 化学放射線治療法+イレッサ

放射線治療 1日1回20Gy 週5回計60Gy  
化学療法 CDDP 80mg/m<sup>2</sup>(day 1), VNR 20mg/m<sup>2</sup>(day 1,8)を3週ごとに3コース投与  
イレッサ 250mg/day をPDまたは毒性のため中止するまで連日投与する。

C 倫理面への配慮

適切な症例選択基準、治療中止基準を設け、個々の症例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。さらに、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、以下の事項を遵守する。

(1) 研究実施計画書（プロトコール）の IRB 承認を得る。

(2) すべての患者に説明文書を用いて十分な

説明を行い患者自身の自由意志による同意を本人より文書で取得する。

- (3) データの取り扱いに関して、直接個人を認識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）の保護を厳守する。(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。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 切除不能III期非小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討

分担研究報告者 横浜市立市民病院呼吸器科 渡辺古志郎

研究要旨 切除不能III期非小細胞肺癌に対する治療成績の向上を目指し、分子標的薬を含んだ治療法を検討する。胸部放射線治療に新しい分子標的薬である上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 [EGFR-TKI ZD-1839 (イレノサ)] を加えた治療の第二相試験、および胸部放射線治療と化学療法 (cisplatin+vinorelbine) にイレノサを加えた治療の第一相試験を別々に実施する。

A 研究の目的、必要性及び期待される効果、この研究に関連する研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

切除不能III期非小細胞肺癌に対し、従来は放射線単独療法が標準的治療であった。しかし最近の複数の無作為比較試験では、放射線と化学療法の合併療法が放射線療法単独に比へ、有意に生存期間を延長させることが証明されつつある。Furuseらは、full doseのMVP療法と同時胸部放射線治療（分割）群対MVP療法後の逐次放射線治療群との無作為比較試験を行い、前者において奏効率と生存期間が有意に優れることを示した。つまり、胸部放射線療法単独より全身化学療法と胸部放射線療法の併用が、さらにはその同時併用が生存期間の延長に寄与すると考えられている。

最近、新規抗癌剤が数多く認可されつつあるが、中でもvinorelbineは他の抗癌剤に比較し、放射線治療と併用した場合、重篤な放射性肺臓炎の頻度は少ない。国立がんセンターの成績でも、同時胸部放射線 60Gy/30fr/6w、cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> day1 と vinorelbine 20mg/m<sup>2</sup> days1, 8, 4 週毎の合併療法で優れた有効性と安全性が確認された。最近、新しい分子標的薬であるイレノサが、従来の化学療法が無効の非小細胞肺癌に対し、約20%の奏効率と50%程度の症状緩和効果を有することが、Fukuokaらにより2002年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で報告された。しかしながら、切除不能III期非小細胞肺癌に対するイレノサと同時胸部放射線療法、ならびにイレノサと化学療法+同時胸部放射線療法の検討は未だなされておらず、今後取り組むべき優先課題と考えられる。

B 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

平成15年4月2日現在、イレノサと胸部放射線治療については、当施設を含めてわが国では臨床試験の経験はないものと推測される。しかし平成14年度までに横浜市立市民病

院呼吸器科は、切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する多施設共同研究と個別研究において、以下の如く取り組んできた。

- a, 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する cisplatin+irinotecan による induction chemotherapy 及び carboplatin 連日投与を併用した accelerated hyperfractionation 法による胸部放射線照射の combination phase II study (JCOG9510)

本研究は平成 8 年 3 月より研究を開始し、中間解析のため平成 10 年 3 月に 26 例で登録を一時中止した。毒性は忍容可能なるも、奏効率は 50%と閾値奏効率を下回ったため、以後の登録を中止し本研究を終了した。本研究成果は、2000 年 ASCO で誌上発表された。

- b, 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する cisplatin+docetaxel (単回投与) 併用化学療法と胸部放射線療法同時併用の第 I/II 相試験 (JCOG- 9901D1)

本研究は横浜市立市民病院単一施設による JCOG- DI 研究である。現在レベル 1 (cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> day1, docetaxel 40mg/m<sup>2</sup> day1) の 3 例が終了し、レベル 2 (cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 50mg/m<sup>2</sup>) の 4 例目 (計 7 例) が進行中である。レベル 2 の 1 例に Gr4 の間質性肺炎が出現し、治療終了 2 カ月後に呼吸不全で死亡したため、より安全性を重視したプロトコールに改訂し、レベル 2 にもう 3 例を追加し計 6 例の予定で進行中である。抗腫瘍効果は 7 例中 6 例に PR 例を認め、promising である。

- c, 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する carboplatin+paclitaxel 併用化学療法と胸部放射線療法同時併用の第 I 相試験

本研究は、新潟県立がんセンター、横浜市立市民病院、神奈川県立がんセンター、国療西群馬病院の 4 施設からなる自主研究 (Non- JCOG trial) である。至適投与量は CBDCA AUC2、paclitaxel 50mg/m<sup>2</sup>, days1, 8, 22, 29 と決定され、抗腫瘍効果は奏効率 75%、生存期間中央値 14 カ月、1 年生存率 62%と良好であった。この結果を受けて、現在第二相試験が進行中である。

#### 4, 研究計画・方法及び倫理面への配慮

- a, イレノサと放射線治療の第二相試験 (案)

治療はイレノサ 250mg/day を連日投与し、胸部放射線治療 (60Gy/30fr/6w) と同時併用する。70 歳以下で PS 0-1 の III 期非小細胞肺癌を対象とし、多施設共同研究で約 45 例程度を登録する。現在、国立がんセンターの大江先生がプロトコールを作成中である。

- b, イレノサと化学療法 (cisplatin+vinorelbine) と同時胸部放射線治療の第一相試験



(案)

Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> day1 と vinorelbine 20mg/m<sup>2</sup> days1, 8 および day2 より胸部放射線治療 (60Gy/30fr/6w) を行う。イレッサについては投与期間に関する『期間延長試験』とし、250mg/day を days1-14(level 1)、days1 - 28(level 2)、days1 から PD まで (level 3) の三段階で投与する。この案は、イレッサの間質性肺炎を引き起こすという副作用を考慮し、a 案をまず、検討すべきとされ、pending となっている。

いずれの研究においても倫理面への配慮については、新 GCP とヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則を厳守し、プロトコールの作成が行われる予定である。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

「限局型進行非小細胞がんに対する標準的治療の確立」

分担研究課題「切除不能3期非小細胞がんに対する新しい分子標的薬を含んだ治療法の検討」

分担研究者 野田 和正 神奈川県立がんセンター 呼吸器科部長

研究要旨 切除不能の非小細胞肺がんの治療は化学療法と放射線療法の併用が標準であるが、特に化学療法と放射線照射を同時併用する方法の効果に期待されている半面、毒性も増加するとされている。高齢者において、化学療法を同時施行することの有用性が期待されているか、今回の検討では、放射線照射に化学療法を併用するか否かを比較したところ、放射線治療の方法そのものに問題点が判明し、放射線照射の品質管理が必要であることが明らかとなった。

#### A 研究目的

肺癌の80%を占める非小細胞肺癌は早期であれば手術で治癒可能であるが、進行して切除不能となった場合には化学療法と放射線療法の併用が有効であるとされている。しかし高齢者においては、放射線照射と化学療法の併用の意義についてはまだ定まったものはない。そこで放射線照射にCBDCA単剤を併用するか否かの比較試験を施行した。

#### B 研究方法

対象は71歳以上の未治療、切除不能ⅢA期またはⅢB期の非小細胞肺がん、測定可能病変を有し、病変が片側胸郭に限局し、ECOG-PS 0-2、主要臓器機能が保たれている症例とした。A群は放射線治療単独とし、放射線照射は1日1回2Gy、週5日間、総計60Gyを照射、B群はA群と同一の放射線治療と同時にCBDCAを30mg/m<sup>2</sup>/日を点滴静注し、照射開始1日目から20回併用した。予定症例数は両群で190例とした。化学療法と放射線照射を同時併用で治療するか、放射線照射単独で治療するか無作為に割り付けて比較試験を行った。Primary endpointは安全性と生存率である。

(倫理面への配慮) 標準的治療と成績、本臨床試験の目的と必要性、使用薬剤と予想される有害事象、試験参加拒否でも不利益を受けないこと、試験途中でも試験を拒否できること、プライバシーは保護されること等につき説明し同意を得た。

#### C 研究結果

1999年11月から登録開始し、登録46例の時点で治療関連死と考えられる4例目の報告があり、登録を一時中止とした。JCOG 効果・安全性評価委員会では4例とも治療関連死と判断され、JCOG 放射線治療委員会の検討で照射規定に遵守不良が指摘されたことより中止勧告が出され、試験の中止を決定した。治療関連死の4例は間質性肺炎3例(A群1例、B群2例)、MRSA肺炎1例(B群)であった。46例中45例で放射線治療内容が評価できた。照射規定遵守は18例(40%)のみで逸脱は27例(60%)に認められた。腫瘍を適切に含んでいないことによる逸脱が多かった。

#### D 考察

本試験は治療関連死と照射規定遵守不良により途中中止となったか、詳細な照射規定がプロトコルに記載されていたため、JCOGで照射規定の遵守状況を系統的に検討し得た初の試験と総括された。JCOGでは本試験の教訓に基づいて照射の品質管理体制の組織化がなされており、現在、厳密な監視体制下での再試験を計画中である。

#### E 結論

71歳以上の未治療切除不能ⅢA/ⅢB期非小細胞肺がんに対して、放射線治療単独と放射線照射+CBDCA併用の比較試験において、照射野の適切な決定が、治療効果や毒性の出現に大きく影響することが判明した。

#### F 健康危険情報

抗がん剤投与においては有害事象が必発であ

り、選択条件を遵守して治療対象例の登録を行うとともに、被験者には十分な説明をしたうえで同意をとることが必要である。放射線照射についても適切な決定がなされるべきである。

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer N Engl J Med 346 85-91, 2002
- 2) Ikehara M, Oshita F, Kameda Y, Ito H, Ohgane N, Suzuki R, Saito H, Yamada K, Noda K, Mitsuda A Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung Oncology Reports 9 835-838, 2002
- 3) Kameda T, Yamada K, Noda K, Nakayama H, Kameda Y Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinoma Lung Cancer 36 49-57, 2002
- 4) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama K, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer J Clin Oncol 20 3054-3060, 2002
- 5) Ito H, Oshita F, Kameda Y, Suzuki R, Ikehara M, Arai H, Mitsuda A, Saito H, Yamada K, Noda K, Nakayama H Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in small adenocarcinomas Oncology Reports 9 119-123, 2002

#### 2 学会発表

2002年の日本肺癌学会総会において発表された。

#### H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究

分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 横山 晶 新潟県立がんセンター新潟病院

**研究要旨** 局所進行非小細胞肺癌に対しては、プラチナ製剤を含む化学療法と放射線療法の併用が標準治療と考えられており、近年、同時併用が逐次併用より有望とする成績が示されつつある。今年度は、放射線増感作用を有するパクリタキセルを、カルホプラチンと組み合わせた併用化学療法と放射線療法の同時併用法の第 I 相試験を多施設共同で行った。現在、この結果に基づいて第 II 相試験が進行中である。

#### A 研究目的

局所進行非小細胞肺癌の標準治療はプラチナ製剤を含む化学療法と放射線療法の併用治療であり、近年、逐次併用より同時併用が延命効果において優れているとのデータが示されているが、最適な併用レジメン・併用方法について結論はでていない。今回、進行非小細胞肺癌に対する標準的併用化学療法のひとつであり、なおかつ放射線増感作用を有すると考えられるパクリタキセルとカルホプラチンの併用化学療法と胸部放射線の同時併用療法について、第 II 相試験の実施を前提として、用量制限毒性・最大耐量・推奨用量を決定するための第 I 相試験を行った。

#### B 研究方法

切除不能な IIIA 期・IIIB 期非小細胞肺癌で根治照射可能な初回治療例を対象とした。PS は 0-1、年齢は 20 歳以上 74 歳以下、主要臓器機能が保持されており、本人からの文書による同意が得られていることとした。放射線療法は 1 回 2Gy の通常分割法、6 週間で合計 60Gy 実施、化学療法は day1, 8, 22, 29 にカルホプラチンとパクリタキセルを併用投与することとした。薬剤の用量についてはカルホプラチンは AUC=2/week に固定し、パクリタキセルは 20mg/m<sup>2</sup>/week から開始、10mg/m<sup>2</sup>/week ずつ 60mg/m<sup>2</sup>/week まで増量することとした。用量制限毒性は、①治療開始から第 9 週までに治療を

完遂できない場合、②以下の事象か一つでも出現した場合、4 日間以上持続する Grade4 の白血球減少、Grade4 の好中球減少に伴う 38℃以上の発熱または感染、 $2 \times 10^4 / \mu 1$  未満の血小板減少、Grade3 以上の非血液毒性、とした。なお、本試験は 5 施設の共同研究として行われた。

#### C 研究結果

2000 年 4 月から 2002 年 2 月の期間に、レベル 1 (パクリタキセル 20mg/m<sup>2</sup>) に 3 例、レベル 2 (同 30mg/m<sup>2</sup>) に 6 例、レベル 3 (同 40mg/m<sup>2</sup>) に 4 例、レベル 4 (同 50mg/m<sup>2</sup>) に 7 例、計 20 例が登録された。全例が適格で年齢中央値が 66.5 歳、PS は 0/1 が 2/18 例、組織型は腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌が 12/7/1 例、病期は IIIA/IIIB が 9/11 例であった。レベル 4 の 7 例中 2 例が用量制限毒性の①に相当（骨髄抑制の遷延のために 9 週で治療を完遂できず）し、他の 1 例が有害事象（Grade2 の嚥下困難・口内炎）に関連した患者拒否によりプロトコール治療中止となった。プロトコール規定の最大耐量には達しないものの、化学療法の延期なしにプロトコール治療を完遂できたのがレベル 4 で 7 例中 2 例のみであったことから、これ以上の増量は行わないこととし、レベル 4 (カルホプラ