

チン AUC=2、パクリタキセル 50mg/m²) を最大耐量ならびに推奨用量と判断した。Grade4 の血液毒性ならびに Grade3 以上の食道炎、肺毒性の発現は認めなかった。全例の奏効割合は 75%であった。

D 考察

Grade3 以上の食道炎・肺毒性の発現がみられず耐容可能な治療と考えられた。レベル4の再発は2例あり、いずれも遠隔転移で、これ以上の成績向上のためには放射線と同時併用する抗癌剤の増量よりも、full dose の化学療法の追加が妥当と考えられた。現在、レベル4の放射線化学療法後に full dose の化学療法を2コース追加する第II相試験を実施中である。

E 結論

新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法は旧抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法の成績を凌駕することがIIIB・IV期の根治照射不能症例において示されており、III期局所進行例においても新規抗癌剤の導入による治療成績の向上が期待される。今回、パクリタキセル・カルホプラチンと放射線療法の同時併用法について検討したが、本法は、耐容性が高く、また、シスプラチンを使用しないため、水分負荷が不要で簡便に行いうる治療法である。非血液毒性が軽度であり、今後、さらに分子標的治療薬と追加し得るレジメンとしても期待できると考えられる。第I相で奏効率75%と良好な成績であり、有効性については現在第II相試験でさらに検討中である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1) 小原竜軌、塚田裕子、横山 晶他 局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセル＋カルホプラチンと胸部放射線同時併用の第I相試験 2002年日本肺癌学会総会

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3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 杉浦孝彦 愛知県がんセンター 呼吸器科

A 研究目的

切除不能3期非小細胞肺癌に対するシスプラチン (CDDP), マイトマイシン (MMC), ビノレルヒン (VNR) 併用化学療法と胸部放射線照射 (TRT) 同時併用療法の用量制限因子 (DLT), 推奨用量を決定する

B 研究方法

CDDP, MMC を day1, 29 に, VNR を day1, 8, 29, 36 に投与し, TRT は day1, 29 を除き 2Gy/day×5days/week, 計 60Gy 行う CDDP は 80 mg/m² に固定, MMC は 8, 6 mg/m² について検討 VNR を 15, 20, 25 mg/m² と増量する 3 レベルで検討する

C 研究結果

29 人登録した VNR が 25 mg/m², MMC 6 mg/m² のレベルで 6 人中 3 人に DLT を認めた 従ってこのレベルを MTD と判断した 推奨用量は 1 レベル下の VNR 20 mg/m², MMC 6 mg/m², CDDP 80 mg/m² とした 最も多い毒性は G3/4 のは血球減少と好中球減少であった ステロイドや酸素を必要とした肺障害は 3 人で観察された そのうちの 2 人は G3 の肺臓炎であった ステロイドの治療により回復した その他 G3 の便秘が認められた

治療中の放射線の中絶は 16 人に見られた そのうち 13 人が発熱のため, 残りは食道炎, 血中酸素分圧の低下, G-CSF の投与の為に中絶した

腫瘍効果評価可能例は 29 例中 28 例で, 22 人に PR (79%), NC 3 例, PD 3 例であった MST が 16.6 ヶ月であった

D 考察

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 今回新規抗悪性腫瘍薬, VNR と従来の抗癌剤を組み合わせた併用治療を行い, 放射線治療と抗癌剤併用療法が安全に行われるかどうかの検討を行った この Phase I 試験の結果から安全性と効果が確認された

E 結論

非小細胞肺癌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 併用しうる regimen の開発は III 期非小細胞肺癌の治療成績向上に必須と思われる

F 研究発表

- 1) Noda K., Sugiura T., et al, Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer
N Engl J Med, 364 85-91, 2002
- 2) Takada M, Sugiura T., et al, 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
- 3) Negoro S, Sugiura T., et al, Randomised phase III trial of irinotecan combined with

cisplatin for advanced non-small-cell lung
cancer

Br J Cancer, 88 335-341, 2003.

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 根来俊一 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科

研究要旨．切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対し、局所制御および遠隔転移制御の両者の効果を高めることにより、治療成績を向上させることをめざして、CPT-11+ CDDP 併用療法による導入化学療法後に継続してCPT-11と胸部放射線の同時併用療法を行い、それら全体の効果と安全性を検討し、第Ⅲ相試験への可能性を検討した。

A. 研究目的

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対し、局所制御および遠隔転移制御の両者の効果を高めることにより、治療成績を向上させることをめざして、CPT-11+ CDDP 併用療法による導入化学療法後に継続してCPT-11と胸部放射線の同時併用療法を行い、それら全体の効果と安全性を検討し、第Ⅲ相試験への可能性を評価することを目的とする。Primary endpointは生存期間で、その他のendpointは奏効率及び毒性（薬物有害反応）とする。

B. 研究方法

対象症例の主たる選択条件は、以下の通りである。1) 組織診あるいは細胞診によって非小細胞肺癌であることが確認されている、前治療のない切除不能ⅢA、ⅢB期で根治的放射線治療が可能で、測定可能病変を有する症例。2) PS 0-1 (ECOG)、年齢は70歳以下の症例。3) 適当な骨髄、肝、腎、肺機能の保持されている症例。4) 治療に対し文書で本人の同意が得られていること。5) 放射線照射野が片肺の1/2を越えない症例。6) 明らかな間質性肺炎及び肺線維症合併例や、胸部放射線療法の施行が困難と判断される肺気腫、重篤な慢性気管支炎、気管支喘息などの肺疾患合併例を除く。7) 対側肺門リンパ節転移例、癌性胸水（細胞診陽性の）および癌性心嚢水貯留例、活動性の重複癌を有する症例、コントロール不良の狭心症及び3か月以内に発症している心筋梗塞、心不全を有する重篤な心疾患合併症例、コントロール不良の

糖尿病合併例、妊娠・授乳中の女性を除く。

治療方法の主要な部分は以下の通りである。導入化学療法は、CPT-11 60 mg/m² をday 1, 8, 15に、CDDP 80 mg/m² をday 1に投与し、4週間間隔で2コース投与する。引き続きCPT-11 + 同時胸部放射線治療を行うが、その方法は胸部放射線治療として60 Gy/30 fractions /6 weeks（1日1回 2Gyを週5回、6週間照射する）で照射し、CPT-11は30 mg/m²を毎週1回、合計6回投与する。CPT-11 + 同時胸部放射線治療終了後、なお切除対象とならない症例（切除可能例での手術拒否例を含む）で、かつ導入化学療法が有効（50%以上の腫瘍縮小効果がみられ再増大がなかったものと規定する）であった症例では、CPT-11 + CDDP 併用療法をさらに1-2コース追加する。導入化学療法後継続CPT-11 + 同時胸部放射線治療を終了した時点において、切除可能となった症例における手術療法はオプシオンとする。

C. 研究結果

登録68例全例が適確例で、その内訳は、男52例、女16例、年齢中央値63才（46-70才）、PS 0は22例、PS 1は46例、臨床病期は28例がⅢA期で、40例がⅢB期であった。組織型は、腺癌が34例、扁平上皮癌が33例、大細胞癌が1例であった。

全68例中、本治療の後半部分であるCPT-11 + 胸部放射線併用療法まで行い得た症例は49例（72%）で、プロトコール通りの治療が完了した症例は38例（56%）に留まった。また、その後切除可能と判断されて、外科切除

が行われた症例は4例であった。

腫瘍効果は、施設外判定の結果、68例中、CR6例、PR38例を認め、奏効率は65% (95%信頼区間：52-76%)であった。

導入化学療法時における、Grade 3+4の主たる毒性の発現頻度は、白血球減少は35%、好中球減少は74%、ヘモグロビン減少は22%、血小板減少は3%、GPT上昇3%、低ナトリウム血症10%、低カリウム血症7%、悪心・嘔吐は9%、下痢は21%にそれぞれみられた。CPT-11+胸部放射線同時併用時における、Grade 3+4の主たる毒性の発現頻度は、白血球減少は24%、好中球減少は18%、ヘモグロビン減少は20%、血小板減少は0%、GPT上昇2%、酸素分圧低下7%、食道炎は4%にそれぞれ認められた。1例が放射線肺臓炎にて死亡した。生存期間については、1年生存率は65.8%で、50%生存期間は16.7ヵ月であった。また、50%無増悪生存期間は8.9ヵ月であった。増悪のみられた症例は58例で、内、照射内増悪20例、照射野外増悪34例、両者同時が4例であった。

D. 考察

本試験の腫瘍効果は68例中CR6例、PR38例で、奏効率は65%であった。Ⅲ期非小細胞肺癌に対する化学療法+胸部放射線治療の腫瘍効果としては従来の報告と大差はなかった。生存については、1年生存率は65.8%、50%生存期間16.7ヵ月と従来の報告で良好とされた放射線治療+full dose化学療法同時併用の成績に匹敵した成績が得られた。毒性に関しては、CPT-11を使用しているためと思われるが、CPT-11+CDDPによる導入科学療法の段階でGrade 4の下痢が4例にみられ、このため本治療から離脱を要した。

この治療法の問題点としては、本治療の後半部分であるCPT-11+胸部放射線併用療法まで行い得た症例が僅かに49例(72%)であり、プロトコル通りの治療が完了した症例は38例(56%)に留まった点であろうと思われる。この原因が、主として毒性によるものであった。また、増悪パターンの分析では、58例の増悪例がみられたが、そのうち照射野外増悪が38例(66%)にみられたことから、全身化学療法にさらなる工夫を要すると思われる。

E. 結論

本治療法は、有望な抗腫瘍活性を示した。し

かし、比較的治療のコンプライアンスが悪いことと、近年の米国等でのよりすぐれた生存期間の得られたレジメンが報告されており、本治療法を直ちに第Ⅲ相試験において検証することは推奨し得ないと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 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. *Br J Cancer* 87: 258-263, 2002.
- 2) Takeda K., Takifuji N., Uejima H., Yoshimura N., Terakawa K., and Negoro S.
Phase II study of irinotecan and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 38: 302-308, 2002.
- 3) Negoro S., Masuda N., Takada Y., Sugiura T., Kudoh S., Katakami H., Ariyoshi Y., Ohashi Y., Niitani ., and Fukuoka M for the CPT-11 Lung Cancer Study Group West
Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 88: 335-341, 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 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

大阪府立成人病センター 呼吸器内科 部長今村 文生

A. 研究目的 局所進行型非小細胞肺がんの治療において、放射線治療は局所制御のための重要な役割を担っている。現在は1日1回2Gyの照射で、計60・70Gy程度の放射線照射が標準的と考えられている。化学療法との併用においては、異時併用よりも同時併用が良いとされるか、同時併用した場合の放射線肺臓炎や放射線食道炎などがDose limiting toxicityとなり、局所制御に必要な十分量の放射線が投与されているとはいえない現状である。我々は、この点に関して、より安全性、有効性が高いと考えられる放射線治療を開発するための研究を行っている。

B 研究方法 今回検討している放射線治療の目標として、1) Gross tumor volume (GTV) に対して60Gy以上の放射線量を可能な限り短期間で入れる、2) Chmical target volume (CTV) に対して、予防的照射として最低40Gyの放射線量を入れる、3) V20が0.35以下となる、ことを目標に、安全に放射線量を最大化するよう試験を行った。

以前よりの試験で、1日1回2Gyの通常照射での計46Gyの放射線治療に、1日1GyのConformal radiation (CRT) 計20Gyをhyperfractionationの形でboost追加する放射線照射(計66Gy/23日)か、毎週投与でのパラプラチン+パクリタキセルと安全に併用できそうであることが判明している。今回の試験では更に放射線を増量するために、CRTを1回1.5Gyに増量し(1日3.5Gy)、化学療法と併用せず、放射線治療単独での安全性を検討する。この照射法の安全性と有効性が確認されれば、シスプラチンとヒノレルヒンによる併用化学療法に組み込み、最終的な放射

線化学療法の安全性と有効性を検討する予定である。本試験では、同時併用での化学放射線療法の適応となる症例、CRT単独での治療の適応と考えられる症例は除外している。また、通常照射と比較してCTVへの放射線治療の強度がやや低くなるため、既存治療の説明を含めて十分な説明を行い、文書でのinformed consentを取得して研究を行っている。

C 研究結果 現在、本試験は本院のIRBで承認され、症例を集積中である。第一段階として6例での検討を予定している。

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 松井 薫 大坂府立羽曳野病院 第二内科部長

研究要旨 III 期非小細胞がんに対するシスプラチン+ビノレルビン併用化学療法と放射線治療の併用はこれらの薬剤に放射線増感作用があることから良好な局所コントロールと予後の改善が期待されている。従来、放射線+化学療法では、シスプラチン 80mg/m² とビンデシンあるいはヒノレルビン併用の 3 ないし 4 週毎投与が多く行われてきた。放射線増感作用の観点からみてこれら薬剤は分割毎週投与のほうが、放射線とのより大きな相乗作用が期待されることから、切除不能 3 期非小細胞がんに対する化学療法と放射線併用の至適併用療法を明らかにするステップとしてシスプラチン+ヒノレルビンの分割毎週投与と放射線併用の第一相試験をおこなった。

A 研究目的

局所進行肺がん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、またシスプラチンは分割投与と 3 ないし 4 週ごとの一括投与が良いのかは重要な検討課題である。今年度は放射線治療との併用時における、シスプラチンとヒノレルビンの分割毎週投与の至適併用法を決定するために、用量制限毒性、最大耐用量、推奨用量を明らかにすることを目的とした。

B 対象・方法

対象 文書同意を得られた、切除不能かつ根治的胸部放射線療法の可能な III 期非小細胞肺癌を有する 20 歳以上、PS 0-1、クレアチニンクリアランス 50ml/min 以上、PaO₂ 70mmHg 以上の症例を対象とした。

方法 胸部放射線治療は Day 1 より 1 日 1 回 2 Gy を週 5 回、6 週かけて照射する。シスプラチンは 20mg/m² を weekly に投与することとし、ヒノレルビンの増量をおこなった。ヒノレルビンの投与量はレヘル 0, 10mg/m²、レヘル 1, 15mg/m²、レヘル 2, 20mg/m²、レヘル 3, 25mg/m² とした。用量制限毒性は (1) Grade 4 の白血球減少、

好中球減少、(2) または 38℃以上の発熱を伴う Grade 3 の白血球減少、好中球減少、(3) Grade 4 の血小板減少あるいは、(4) 血小板輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少、(5) Grade 3 以上の非血液毒性、(6) 毒性による放射線治療の休止が 2 週間を超える場合、(7) 毒性による抗癌剤治療の延期が 2 回を超える場合とした。

上記の化学放射線治療終了後、可能な症例には以下の化学療法を 2 コース追加した。

(1) クレアチニンクリアランス 60ml/min 以上の場合、シスプラチン 80mg/m² Day 1 とヒノレルビン 25mg/m² を Day 1, 8 に投与し、これを 3 週ごとに行う。(2) クレアチニンクリアランス 60ml/min 未満の場合ヒノレルビン単剤 25mg/m² を、Day 1, 8, 15 に投与し、これを 4 週ごとに行うこととした。

C 研究結果

レヘル 1 (ヒノレルビン 15mg/m²) では 3 例中 3 例に Grade 3 の食道炎を認めた。レヘル 0 (ヒノレルビン 10mg/m²) では 6 例中 1 例に Grade 3 の全身倦怠感、低ナトリウム血症を認めた。レヘル 1 が最大耐用量であり、レヘル 0 が推奨用量と考えた。

血液毒性は軽微であった。

D 考察

シスプラチンとヒノレルヒンの併用化学療法は現時点において、非小細胞肺癌に対する標準的治療の一つと考えられる。また、放射線との同時併用についてもその有効性が示されている。MastersらはシスプラチンをDay 1、22とヒノレルヒンはDay 1、8、22、29に投与し、放射線60Gy（6週間）との同時併用の第一相試験を行い、シスプラチン80mg/m²、ヒノレルヒン15mg/m²を至適用量とした。彼らの報告によれば、用量制限毒性は好中球減少と食道炎であった。この報告をもとに分割投与の計画を立てた。シスプラチンを分割投与とすることによって、血液毒性はきわめて軽微となったか、食道炎は強く、ヒノレルヒン15mg/m²が最大耐用量となった。

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、放射線治療との併用に耐えうる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。シスプラチンとヒノレルヒンの分割毎週投与と放射線治療の同時併用は血液毒性が軽微であり使用しやすいregimenと思われる。今後効果について、シスプラチンの分割毎週投与と一括投与の優劣について答えを出すためのステップになると考える。

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 河原 正明 国立療養所近畿中央病院 診療部長

研究要旨 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を開発するに当たり放射線化学療法同時併用を際に放射線治療が分断なしに投与できるかを検討した。

A 研究目的

局所進行肺がん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放射線治療を split（分断）なしに行うことは、耐性腫瘍細胞の出現を防ぐ意味で重要である。しかし、同時投与する場合、抗がん剤および放射線治療の毒性が重なり、split なしの連続した放射線治療が困難となる。今年度は full dose の抗癌剤投与時に同時放射線治療が可能かを研究した。

B. 研究方法

第Ⅱ相試験であり、切除不能Ⅲ期非小細胞癌 22 例に放射線化学療法同時併用療法をおこなった。連続した (continuous) 放射線治療 (2Gy/一回/日、5 回/週、総計 60Gy) が可能かについておよび治療成績について検討した。化学療法はシスプラチン 60mg/m², (days 1, 29), MMC 8mg/m², (days 1, 29), ビンデシン 3mg/m², (days 1, 8, 29, 36) である。放射線治療は化学療法開始の翌日から開始した。患者からは informed consent を文書で得ている。なお、このプロトコールは臨床審査委員会の承認を得た後に実施した。

C 研究結果

22 症例が登録された。抗腫瘍効果は CR0, PR77 3% (95% confidence interval 54 6-92 2%) であった。Grade 3-4 の白血球減少は 81 8% および血小板減少は 27 3% に認められた。非血液毒性は比較的軽かった。生存期間中央値は 19 0 ヶ月で、1 年および 2 年生存率はそれぞれ 84 8%, 34 5% と良好であった。19 症 (86 4%) が予定の 60Gy を投与された。この 19 例中 9 例は計画スケジュール通り実施できた。一方残りの 10 例は何らかの理由で放射線治療が中断された。その理由として、6 例に発熱、各 1 例に PS の悪化、食道炎、呼吸困難、および血小板減少が出現したことによる。

D 考察

放射線化学療法の同時併用において放射線治療を最初から split 形式に設ける必要はなく、連続投与が可能であった。この研究後に新規抗癌剤のビノレルピンをビンデシンに代えて第Ⅰ相試験を多施設共同試験で行った。

E 結論

切除不能 3 期非小細胞癌に対して split なしの放射線治療は full dose の化学療法と併用可

能であった。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1) Atagi, S , Kawahara, M , Hosoe, S ,
Ogawara, M , Kawaguchi, T , Okishio, K ,
Naka, N , Sunami, T , Mituoka, S , Akira,
M A phase II study of continuous
concurrent thoracic radiotherapy in
combination with mitomycin, vindesine
and cisplatin in unresectable stage III
non-small cell lung cancer Lung Cancer
36 105-111, 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 中川和彦 近畿大学腫瘍内科 講師

研究要旨 局所型進行非小細胞肺癌に対して、塩酸イリノテカンを放射線療法と同時に併用した場合における放射線肺臓炎の発症危険因子について解析することにより、塩酸イリノテカンを用いた臨床試験実施における必要条件を検討した。

A 研究目的

III期非小細胞における治療成績の向上を期待するためには、日本における現在の標準的治療法である MVP 同時放射線療法を越える可能性のある治療レジメンを開発する必要がある。塩酸イリノテカンはわが国で開発された新規抗がん剤であり放射線療法と併用した場合の治療成績も一定の治療成績を示している。しかしながら、塩酸イリノテカンの特徴的副作用である薬剤性肺臓炎は、放射線療法と併用するときに問題となる。われわれは塩酸イリノテカンと放射線療法と併用時における肺臓炎の臨床的リスクファクターをレトロスペクティブに解析した。

B 研究方法

1994年から2001年の間に近畿大学医学部腫瘍内科、大阪市立総合医療センター呼吸器内科並びに大阪市立大学医学部第一内科の3施設で、CPT-11の週一回治療法を放射線療法と併用した切除不能局所進行非小細胞肺癌患者、87症例を対象とした。胸部レントゲン上に肺臓炎の変化があり、ステロイドまたは利尿剤を必要としたGrade²以上の肺臓炎を起こすリスクファクターとして、年齢、性別、PS、組織型、病期、肺合併症の有無、CPT-11の投与量、放射線照射量、放射線照射面積、照射部位、HB値を単変量並びに多変量解析を用いて検討した。

C 研究結果

対象症例は87例であり、治療方法としては、

CPT-11 + CBDCA (weekly) 23例、CPT-11+CBDCA (daily) 28例、CPT-11単独36例であった。組織型としては扁平上皮癌50例、腺癌33例、その他4例であった。CPT-11の一回投与量中央値は30 mg/m² (20-60)、総投与量中央値155 mg/m² (40-360)、放射線総照射量中央値60 Gy (12-60)、放射線照射面積中央値179 cm² (87.3-380.3)であった。Grade 2以上の放射線肺臓炎の発生は26例(29.9%)で見られており、Grade 2 15例、Grade 3 6例、Grade 4 1例、Grade 5 4例であった。単変量解析による統計学的に有意な危険因子は、年齢60歳以上、CPT-11一回投与量が25 mg/m²を超えること、CPT-11総照射量が150 mg/m²を超えること、照射面積が250 cm²を超えることであった。これらの因子を多変量解析により独立した危険因子となるかどうかについて検討した結果、CPT-11の一回投与量が25 mg/m²を超えること、及び照射面積が250 cm²を超えることが有意な危険因子として選択された。更に、一回投与量が30 mg/m²以上の患者と25 mg/m²以下の患者における予後を比較した結果、CPT-11の一回投与量が25 mg/m²以下であっても予後を悪くすることは無いとの結果を得た。

D 考察

塩酸イリノテカンと放射線療法を併用する場合の肺臓炎の危険因子について検討した結果、塩酸イリノテカンの一回投与量が25 mg/m²以上となるとその危険度が14倍に、

また放射線の照射面積が 250cm² 以上になるとその危険率は 7 倍となることは今後の臨床試験を計画する上で重要な情報と考えられる。

E 結論

今後、塩酸イリノテカンを放射線療法と併用する場合、一回投与量を 25mg/m² 以下、放射線照射面積を 250cm² 以下とするべきである。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1 Tsurutani, J, Nitta, T, Hirashima, T, Komiya, T, Uejima, H, Tada, H, Syunichi, N, Tohda, A, Fukuoka, M, Nakagawa, K Point mutations in topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan Lung Cancer, 35 299-304, 2002
- 2 Tsurutani, J, Komiya, T, Uejima, H, Tada, H, Syunichi, N, Oka, M, Kohno, S, Fukuoka, M, Nakagawa, K Mutational analysis of the beta-tubulin gene in lung cancer Lung Cancer, 35 11-16, 2002
- 3 Yamada, M, Kudoh, S, Fukuda, H, Nakagawa, K, Yamamoto, N, Nishimura, Y, Negoro, S, Takeda, K, Tanaka, M, Fukuoka, M Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer Br J Cancer, 87 258-263, 2002
- 4 Komiya T, Fusetani N, Matsunaga S, Kubo A, Kaye F J, Kelly, M J, Tamura, K, Yoshida, M, Fukuoka, M, Nakagawa, K Ritterazine B, a new cytotoxic natural compound, induces apoptosis on cancer cell Cancer Chemother Pharmacol (in press)
- 5 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)
- 6 Takeda, K, Negoro, S, Sawa, T, Nakagawa, K, Kawahara, M, Isobe, T, Kudoh, S, Masuda, N, Nittani, H, Fukuoka, M A phase II study of topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer Clin Lung Cancer 2003, 4 224-228
- 7 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)

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 早川和重 北里大学医学部放射線科学 教授

研究要旨 新規抗悪性腫瘍薬の開発・導入に伴い、これらを用いた化学療法と放射線治療との併用療法が試みられている。また、新しい分子標的薬である ZD-1839 による放射線治療との併用効果も期待されている。今年度はⅢ期非小細胞がんに対する化学放射線療法の現状をレビューし、ZD-1839 による併用療法の可能性について検討した。

A 研究目的

局所進行肺がんに対する治療は胸部放射線療法と化学療法との併用療法が標準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Ⅲ期非小細胞がんに対する化学放射線療法の現状をレビューし、ZD-1839 による併用療法の可能性について検討する。

B 研究方法

まずⅢ期非小細胞がんに対する至適な胸部放射線療法（化学療法とのタイミング、照射野、照射線量、分割法など）についての現状をレビューする。次に、放射線と相性のよい化学薬剤の種類等について検討を加える。また、放射線治療技術の進歩による線量増加の可能性についてもレビューする。さらに、新しい分子標的薬である上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤の ZD-1839 の放射線効果に及ぼす影響について検討を加える。

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。併用のタイミングは早期に同時併用の方がよいが、毒性も問題となる。新規抗癌剤でも同時併用では full dose の投与が困難な薬剤が多く、放射線治療

も休止期間をおくスプリットコースを余儀なくされることが多い。自施設では現在シスプラチン・ビンOREルヒンと放射線療法との同時併用を試みており、有効性・安全性について検討しているが、実行可能な regimen と考えられる。また、放射線治療計画を 3 次元計画装置で行うことにより、化学療法併用の際には、20Gy 照射される肺組織の体積の両肺全体に占める割合 V₂₀ が 25% を超えないことが肺臓炎の軽減につながる事が明らかになってきた。

一方、ZD1839 には、増殖抑制の他に、①G1 停止、②放射線誘導アポトーシスの増強、③照射後の DNA 損傷からの回復抑制、④血管新生阻害、⑤転移能の抑制、など放射線との相互作用が期待されている。そこで、EGFR の過剰発現がみられる非小細胞肺癌では放射線治療との併用効果が期待される。しかし、本剤の作用機序から推定すると、むしろ実地医療では SD 症例の割合が比較的高いようである。したがって、仮に cytostatic な効果のみであっても、分割照射の場合、照射間隔時の腫瘍細胞の回復が妨げられるため分割照射との併用でも十分な併用効果が期待できる。

D 考察

ZD1839 の重篤な副作用である間質性肺炎のリスクを考慮すると、最初から化学放射線療法とイレッサを併用することには問題がある。前述したように、放射線治療単独でも、分割照射

の場合には併用効果が期待できることから、先ず放射線治療と ZD1839 の併用療法の安全性・有効性を検証する臨床試験から開始することが適切であると考えられる。現時点では、先ず ZD1839 投与先行により ZD1839 単独の毒性の評価を行った上で、放射線治療を開始するプロトコールが最も reasonable な臨床試験であると思われる。ただし、これでも毒性に対する不安もあり、先ずイレノサを間歇投与（例、2週投与2週休薬など）から連続投与に投与量を増加する第 I 相試験を計画してもよいかもしれない。また、放射線治療計画は 3 次元計画装置で行うことが望ましいと考えられる。

E 結論

非小細胞がんに対する新しい分子標的薬 ZD1839 と放射線治療との併用療法の開発は 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, 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 JCOG 9306 J Clin Oncol 20(3) 797-803, 2002
- 2) Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Nakayama Y, Kurosaki H, Nasu S, Ishikawa H, Saitoh JI, Akimoto T, Nube H Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion Int J Hyperthermia, 18(5) 472-483, 2002
- 3) Inoue T, Hayakawa K, Shiotani H, Takada E, Torikoshi M, Nagasawa K, Hagiwara K, Yanagisawa K Economic scale of utilization of radiation (III)

Medicine Comparison between Japan and the USA Journal of Nuclear Science and Technology, 39(10) 1114-1119, 2002

- 4) Kitamoto Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N, Tsuchiya S, Saito R Redevelopment of small cell lung cancer after a long disease-free period a case report Jpn J Clin Oncol 32(1) 30-2, 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 高田佳木 兵庫県立成人病センター部長

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、ゲムシタビン、ビノレルビン）の開発・導入に伴い、これらを用いた放射線治療との至適合併療法が試みられている。今年度はパクリタキセル、カルホプラチンと放射線治療同時併用時の有害事象、特に食道炎に注目し III 期非小細胞がんに対する治療戦略の効果と有害事象について研究する。

A 研究目的

局所進行肺がん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。今年度はパクリタキセル、カルホプラチンと放射線同時治療時の有害事象について検討を加えた。

B 研究方法

III 期非小細胞がんに対する治療は抗癌剤と放射線の併用療法が標準治療とされるが、なかでも CDDP+VDS+MMC と同時放射線治療が本邦におけるエビデンスのある治療法である。近年海外ではパクリタキセル、カルホプラチンの併用が、本邦でもパクリタキセル、カルホプラチン、塩酸イリノテカン、カルホプラチンとの同時併用治療が行われている。これらの有用性について現在 West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) ではマイトマイシン、ビンデシン、シスプラチンとパクリタキセル、カルホプラチンと塩酸イリノテカン、カルホプラチンとの同時放射線治療の 3 群比較第 III 相臨床試験を行っている。このなかで我々の施設で以前から行っていたパクリタキセル、カルホプラチンと放射線同時治療時の有害事象につき検討し、その中でも有害事象として注目される食道炎について、放射線照射線量と照射された食道の Volume の関係について検討を行った。

C 研究結果

Mean, median, and range values of 10 dosimetric parameters, including esophageal volume

Parameter	Mean	Median	Range
40Gy(%)	37.3	37.0	18.0-55.0
45Gy(%)	27.4	30.0	0.0-47
50Gy(%)	20.4	21.5	0.0-40.0
55Gy(%)	14.3	11.5	0.0-37.0
40Gy(cm)	8.0	9.5	0.0-17.0
45Gy(cm)	4.5	3.5	0.0-11.0
50Gy(cm)	2.8	0.0	0.0-11.0
55Gy(cm)	2.2	0.0	0.0-10.0
Maximum Gy	58.7	60.3	41.4-66.6
Mean Gy	24.8	24.7	14.2-33.5

40~55Gy%=percentage of esophageal organ volume receiving 40~55Gy

40Gy~55Gy(cm)=the length of esophagus treated with 40Gy~55Gy

	Correlation coefficient(p)
p-value	
40Gy(%)	0.597
0.0047*	
45Gy(%)	0.686
0.0009*	
50Gy(%)	0.616
0.0033*	
55Gy(%)	0.516
0.0179*	

40Gy(cm)	0 532
0 0135*	
45Gy(cm)	0 714
0 0006*	
50Gy(cm)	0 582
0 0112*	
55Gy(cm)	0 586
0 0177*	
Max Gy	0 259
0 315	
Mean Gy	0 645
0 002*	

* Statistically significant

	No of Patients	45Gy(cm)
45Gy(%)		
NCI-CTC score		
2	3	0
9 0		
3	13	3 2
23 5		
4	7	6 6
37 6		
5	3	9 7
38 0		
	p=0 0079*	
p=0 0111*		
Endoscopic score		
1	2	1 0
15 0		
2	4	3 5
27 5		
3	4	9 5
40 0		
	p=0 0693	
p=0 0594		

Endoscopic score Grade 0=normal mucosa
 Grade 1=mucosa with erythema
 Grade 2=mucosa with erosion or sloughing
 Grade 3=mucosa with a thickly coated ulcer
 hemorrhage, and/or stricture

D 考察

放射線食道炎は抗癌剤との同時併用により増強され、dose-limiting factor として認識され

ているが、その放射線量と照射野に含まれる食道の volume の相関は確立されていない。今回の検討は食道炎の発生の特に多いことで知られているパクリタキセル/カルホプラチンの weekly 投与と放射線治療の同時併用時の食道炎発生と放射線量の関係を検討したものである。その結果 45Gy(cm)と 45Gy(%)が最も有効な放射線食道炎を予知するための dosimetric parameter になると考えられる。

E 結論

パクリタキセル/カルホプラチン weekly 投与と放射線の同時併用では 45Gy 照射される食道の長さが 9.5cm 以下、45Gy 照射される percentage of esophageal organ volume が 40%以下であることで重症の食道炎の合併を回避することが可能となりえる。

F 文献

- 1) Saeko Hirota, Kayoko Tsujino, Masahiro Endo, Yoshikazu Kotani, Miyako Satouchi, Tetsuji Kado, Yoshio Hishikawa, Kayoko Obayashi, Yoshiki Takada, Michio Kono, Mitsuyuki Abe Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non small cell lung cancer with carboplatine/paclitaxel/radiotherapy Int J Radiation Oncology Biol Phys, Vol 51 2 291-295 2001
- 2) Saeko Hirota, Kayoko Tsujino, Yoshio Hishikawa, Hirokazu Watanabe, Koichi Kono, Toshunori Soejima, Kayoko Obayashi, Yoshiki Takada, Michio Kono, Mitsuyuki Abe Radiotherapy and oncology 58 273-278 2001

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 山本信之 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科部長

研究要旨 切除不能3期非小細胞肺癌に対する、塩酸イリノテカンと胸部放射線療法との同時併用療法の長期 follow up の治療成績について報告する。塩酸イリノテカンの毎週投与と胸部放射線の同時併用療法の第I/II相試験 Takeda K, et al *British Journal of Cancer* 1999, 79,1462) 及び塩酸イリノテカン毎週投与+カルホプラチン毎日投与と胸部放射線の同時併用療法の臨床試験 (Yamada M, et al *British Journal of Cancer*, 2002, 87, 258) の2試験、56例について生存期間を再検討した結果、生存期間中央値 157ヶ月、3年生存率 27%、5年生存率 14%と、これまでの治療成績と遜色のない成績であった。ただし、grade3/4の肺臓炎が19%に発症するため、肺臓炎に対するなんらかの対策が必要と考えられた。

A 研究目的

切除不能3期非小細胞がんに対する標準的治療は化学療法と胸部放射線療法の同時併用療法であり、さらなる治療成績の向上をめざして、さらに新しいレジメン（1990年代に開発された第三世代抗がん剤）と胸部放射線療法との組み合わせが試みられている。しかしながら、これらの検討はまだ日が浅く、長期生存に関する報告は、今のところ見あたらない。我々は、1994年からイリノテカンと胸部放射線の併用療法の臨床試験を試みているため、長期生存期間の評価が可能となっている。今年度は、第三世代抗がん剤である塩酸イリノテカンと胸部放射線との同時併用療法の長期 follow up の成績に関して報告する。

B 研究方法

以前に行った塩酸イリノテカンの毎週投与と胸部放射線の同時併用療法の第I/II相試験（以下 wkly CPT+TRT と略す。Takeda K, et al *British Journal of Cancer* 1999, 79,1462) 及び塩酸イリノテカン毎週投与+カルホプラチン毎日投与と胸部放射線の同時併用療法の実行可能性を見る試験（以下 wklyCPT+dailyCBDCA+ TRT と略す。Yamada M, et al *British Journal of Cancer*,

2002, 87, 258) の2試験において、再度生存期間の調査を行い、生存期間の解析を行った。

C 研究結果

Wkly CPT+TRT には26例の切除不能3期非小細胞肺癌が登録され、IIIA 期1例、IIIB 期25例、扁平上皮癌16例、非扁平上皮癌10例であった。WklyCPT+dailyCBDCA+TRT には、30例の切除不能3期非小細胞肺癌が登録され、IIIA 12, IIIB 18例で、扁平上皮癌19、非扁平上皮癌11例であった。生存期間は wkly CPT+TRT 生存期間中央値 (MST median survival time) 157ヶ月、2年生存率38%、wklyCPT+dailyCBDCA +TRT MST 148ヶ月、2年生存率34.2%とほぼ同等であった。そのため、2つの臨床試験の全56例をまとめて生存期間について検討した。調査時点での死亡例は39例であった。56例のMSTは、157ヶ月、2年生存率36%、3年生存率27%、4年生存率21%、5年生存率14%であった。毒性については、2つの試験全体では、grade3/4の食道炎が7%、grade3/4の肺臓炎が19%に認められた。

D 考察

塩酸イリノテカンは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ている。従来の標準的治療法の一つである。シスプラチン+ヒンデシン+マイトマイシン C と胸部放射線の同時併用療法(以下 MVP + TRT と略す)の治療成績は、MSTが16.5ヶ月、3年生存率 22%、5年生存率 16%であった。今回の結果から類推すると、塩酸イリノテカンと胸部放射線との同時併用療法は、MVP + TRT と少なくとも同程度治療効果が得られると考えられるか、その成績を大きく凌駕するものでないかもしれない。ただし、MVP + TRT では中等量のシスプラチン(80mg/m²)を一括投与するため、大量の輸液が必要であり、入院治療が必須となるか、今回の wky CPT+TRT のような治療方法では、週に 1 回の抗がん剤投与で輸液量も少ないため、患者の状態がゆるせば外来治療が可能となるかもしれない。

塩酸イリノテカンと胸部放射線との同時併用療法の最も大きな問題点は、grade3 以上の肺臓炎の頻度が高いことである。本治療方法が標準的治療方法として確立するためには、肺臓炎の発生頻度を低下させる有効な手段の確立が必要となる。

F 結論

切除不能 3 期非小細胞がんに対する治療方法として、塩酸イリノテカンと胸部放射線の同時併用療法は、有効性・投与の簡便性の点から期待できる新しい治療方法の一つであると考える。

F 健康危険情報

塩酸イリノテカンと胸部放射線治療の同時併用療法により grade3 以上の肺臓炎が約 20%に生じる可能性がある。

G 研究発表

1) 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 Br J Cancer 87 258-263, 2002

2) Asai G, Yamamoto N, Toi M, Shin E, Nishiyama K, Sekine T, Nomura Y, Takashima S, Kimura M, Tomiyama T Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of IST-622, a novel synthetic derivative of chartreusin, by oral administration in a phase II study of patients with breast cancer Cancer Chemother Pharmacol 49 468-472, 2002

3) 山本信之、浅井暁、海老沢雅子、高橋利明 IIIA 期 N2 非小細胞肺癌の標準的治療は induction chemotherapy+surgery か 肺癌 42 782-785, 2002

4) 山本信之、福岡正博 抗がん剤適正使用ガイドライン(案) 進行肺癌化学療法のカイトライン Jpn J Cancer Chemother 26 985-1007, 2002

5) 山本信之、田村研治、浅井暁、海老沢雅子、高橋利明 ゲフィニチブ(ZD1839)と上皮増殖因子受容体 治療学 36 47-50, 2002

6) 山本信之、田村研治、浅井暁、海老沢雅子、高橋利明 肺癌の分子標的治療 細胞周期阻害薬・シグナル伝達阻害薬 分子呼吸器病 6 39-47, 2002

7) 山本信之 各臓器がんに対する抗腫瘍薬の使い方 肺癌 非小細胞肺癌 臨床医 28 1677-1679, 2002

8) 山本信之、福岡正博 肺癌診療ガイドライン作成の試み 血液・腫瘍科 44(5) 355-360, 2002

9) Ieda Y, Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, and Fukuoka M AUC finding study of daily carboplatin administration combined with concurrent thoracic radiotherapy for elderly non-small cell lung cancer patients Acta Med Kinki Univ 26 35-44, 2002

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森清志 神山由香理			みずから招く病 肺がん2	ぎょうせい	東京	2002	1- 15 100-184

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Negoro, S.</u> , <u>Masuda, N.</u> , <u>Takada, Y.</u> , <u>Sugiura, T.</u> , <u>Kudoh, S.</u> , <u>Katakami, N.</u> , <u>Ariyoshi, Y.</u> , <u>Ohashi,</u> <u>Y.</u> , <u>Niitani, H.</u> , <u>Fukuoka, M.</u>	Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer	Br J Cancer	88	335-341	2002
<u>Yamada, M.</u> , <u>Kudoh, S.</u> , <u>Fukuda, H.</u> , <u>Nakagawa,</u> <u>K.</u> , <u>Yamamoto, N.</u> , <u>Nishimura, Y.</u> , <u>Negoro,</u> <u>S.</u> , <u>Takeda, K.</u> , <u>Tanaka,</u> <u>M.</u> , <u>Fukuoka, M.</u>	Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer	Br J Cancer	87	258-263	2002
<u>Kobayashi, K.</u> , <u>Hino, M.</u> , <u>Fukuoka, M.</u> , <u>Takeuchi,</u> <u>K.</u> , <u>Furuse, K.</u> , <u>Yoneda,</u> <u>S.</u> , <u>Hasegawa, K.</u> , <u>Noda,</u> <u>K.</u> , <u>Kinoshita, H.</u> , <u>Kimura, I.</u> , <u>Taguchi, T.</u> , <u>Kanamaru, R.</u> , <u>Horikoshi,</u> <u>N.</u> , <u>Niitani, H.</u>	Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese	Int J Clin Oncol	7	177-186	2002
<u>Takada, M.</u> , <u>Fukuoka, M.</u> , <u>Kawahara, M.</u> , <u>Sugiura,</u> <u>T.</u> , <u>Yokoyama, A.</u> , <u>Yokota, S.</u> , <u>Nishiwaki, Y.</u> , <u>Watanabe,</u> <u>K.</u> , <u>Noda, K.</u> , <u>Tamura, T.</u> , <u>Fukuda, H.</u> , <u>Saijo, N.</u>	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
<u>Inoue, A.</u> , <u>Kunitoh, H.</u> , <u>Mori, K.</u> , <u>Nukiwa, T.</u>	Phase I trial of weekly docetaxel in elderly	Lung Cancer	38	205-209	2002

<u>Fukuoka, M, Saijo, N</u>	patients with non-small cell lung cancer				
<u>Tsurutani, J, Komiya, T, Uejima, H, Tada, H, Syunichi, N, Oka, M, Kohno, S, Fukuoka, M, Nakagawa, K</u>	Mutational analysis of the beta-tubulin gene in lung cancer	Lung Cancer	35	11-16	2002
<u>Tsurutani, J, Nitta, T, Hirashima, T, Komiya, T, Uejima, H, Tada, H, Syunichi, N, Tohda, A, Fukuoka, M, Nakagawa, K</u>	Point mutations in the topoisomerase I gene in patients with non-small cell lung cancer treated with irinotecan	Lung Cancer	35	299-304	2002
<u>Noda, K, Nishiwaki, Y, Kawahara, M, Negoro, S, Sugiura, T, Yokoyama, A, Fukuoka, M, Mori, K, Watanabe, K, Tamura, T, Yamamoto, S, Saijo, N</u>	Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer	N Engl J Med	346	85-91	2002
<u>Sekine, I, Nishiwaki, Y, Ogino, T, Yokoyama, A, Saito, M, Mori, K, Tsukiyama, I, Tsuchiya, S, Hayakawa, K, Yoshimura, K, Ishizuka, N, Saijo, N</u>	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
<u>Naruse, I, Ohmori, T, Ao, Y, Fukumoto, H, Kuroki, T, Mori, M, Saijo, N, Nishio, K</u>	Antitumor activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Iressa* (ZD1839) in an EGFR-expressing multidrug resistant cell line <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Int J Cancer	98	310-315	2002
<u>Fukuoka, K, Arioka, H, Iwamoto, Y, Fukumoto, H, Kurokawa, H, Ishida, T, Tomonari, A, Suzuki, T, Usuda, J, Kanzawa, F, Kimura, H, Saijo, N, Nishio, K</u>	Mechanism of vinorelbine-induced radiosensitization of human small cell lung cancer cells	Cancer Chemother Pharmacol	49	385-390	2002
<u>Naruse, I, Fukumoto, H, Saijo, N, Nishio, K</u>	Enhanced anti-tumor effect of trastuzumab in combination with cisplatin	Jpn J Cancer Res	93	574-581	2002
<u>Ohe, Y, Saijo, N</u>	Results of recent Japanese clinical trials in lung cancer	Clin Lung Cancer	3(4)	243-248	2002
<u>Ohira, T, Akutagawa, S, Usuda, J, Nakamura, T, Hirano, T, Tsuboi, M, Nishio, K, Taguchi,</u>	Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung	Oncology Rep	9	723-728	2002