

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

限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 西 條 長 宏

平成16（2004）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

限局期小細胞がんの予後改善を目指した集学的治療の研究-----	1
西條 長宏	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7
--------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	16
------------------------	----

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）
総括研究報告書

「限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した集学的治療の研究」に関する研究

主任研究者 西條 長宏 国立がんセンター中央病院 薬物療法部長

研究要旨

限局期小細胞肺がんの予後改善を目的に、「エトポシド+シスプラチン (EP) 療法と加速多分割胸部放射線療法 (AH-TRT) の同時併用後の EP 療法と塩酸イリノテカン+シスプラチン (IP) 療法の第 III 相比較試験」を計画し、全国 38 施設の研究グループで実施中である。平成 16 年 2 月末日までに、98 症例が登録されており、順調な症例集積が進められている。平成 15 年 9 月の定期モニタリング結果では、全奏効率 94% の予想どおりの高い腫瘍縮小効果を得ている。主たる毒性は、好中球減少、食欲不振、発熱、感染など予期されたものであり、安全性についても十分許容範囲であった。

分担研究者

田村友秀	国立がんセンター中央病院	医長
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	副院長
野田和正	神奈川県立がんセンター	部長
横山 晶	県立がんセンター新潟病院	副院長
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	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	部長
福岡正博	近畿大学医学部腫瘍内科	教授
河原正明	国立療養所近畿中央病院	部長
上岡 博	岡山大学医学部付属病院	助教授

B. 研究方法

[研究形式]

全国 38 施設の研究グループによる第 III 相無作為化比較試験。エンドポイントは生存期間。3 年生存率を現在の 30% から 45% 向上させることを見込む。これは限局期小細胞肺がんの治癒率 (5 年生存率) を 10-15% 上げることに相当する。

[対象症例]

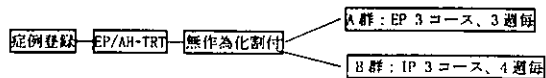
限局期小細胞肺がんの初回治療例で、70 才以下、ECOG Performance Status (PS) 0-1、主要臓器機能が保持された症例。患者本人の自由意思による文書同意を必須とする。

[症例登録と無作為化割り付け]

公定書協会臨床研究データセンター (国立がんセンター研究所がん情報研究部内) での中央登録・無作為化割り付け方式をとる。無作為化割り付けの調整因子は施設と PS。

[治療内容]

EP 療法 1 コースと AH-TRT を同時併用後、EP あるいは IP 療法 3 コースを実施する。



A. 研究目的

限局期小細胞肺がんの予後改善を目的として、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) 後に、塩酸イリノテカン+シスプラチン (IP) 療法 3 コースを追加する治療法の有用性を検証するため、従来の標準的治療であるエトポシド+シスプラチン (EP) 療法 3 コースの治療法を対照とした大規模第 III 相比較試験を計画し、適正に実施する。

EP 療法: エトポシド 100 mg/m² day 1, 2, 3
シスプラチン 80 mg/m² day 1, 8, 15
IP 療法: イリノテカン 60 mg/m² day 1, 8, 15
シスプラチン 60 mg/m² day 1
胸部放射線療法 (AH-TRT): 45Gy/30fr./3weeks

[解析方法]

最終解析は症例集積終了 5 年後。中間解析 2 回、安全性モニタリング年 2 回。

[予定症例数]

270 例 (無作為化割り付け 250 例)、集積期間 3 年。

(倫理面の配慮)

試験実施計画書において、(1)施設 IRB の承認(2)文書を用いた十分な説明後、被験者本人の自由意思による同意(3)個人情報の厳守(4)臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会による第三者的監視機構の設置を必須として、計画・実施する。

C. 研究結果

1. 平成 14 年度までの経過

平成 13 年に厚生労働省がん研究助成金 11 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に全国の肺がん診療の主要施設 38 施設で研究グループを組織した。実施計画書は、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) のプロトコル作成支援機構の協力を得、平成 13 年より作成を開始、平成 14 年 7 月、JCOG 臨床試験審査委員会の承認を受けた。平成 14 年 9 月より日本公定書協会臨床研究データセンターにおいて登録症例の受付を開始、施設倫理委員会の承認を得た参加施設より順次症例登録を開始した。

2. 平成 15 年度の研究実施経過

平成 15 年 2 月末日までに 98 例の症例登録がなされた。症例登録数は、平成 14 年 9 月より平成 15 年 3 月までに 38 例、平成 15 年度は、平成 16 年 2 月末日までに 60 例である。ほぼ順調な症例集積ペースと思われるが、さらなる症例集積の推進のため、平成 15 年度に研究グループより 4 施設を削除、新たに 4 施設を加えた。平成 15 年 9 月の定期モニタリング報告では、63 例について解析した。両群の症例の主要背景因子に偏りはなく、バランスは保たれている。抗腫瘍効果では、両群を合わせて CR/good PR 19%、PR 76% で全奏効率は 94% と予想通りの成績を得ている。主たる毒性は、白血球減少、好中球減少、食欲不振、発熱、感染など予期されたものであった。グレード 4 の好中球減少は、導入放射線化学療法、その後の EP 群、IP 群の治療において、それぞれ 85%、78%、38% であり、IP 療法において頻度が低かった。一方、IP 療法で最も問題とされる下痢については、グレード 3 の毒性を 2 例にみている。急性の非血液毒性では、グレード 4 に相当するものはなかった。グレード 3 の非血液毒性は、導入放射線化学療法、EP 療法、IP 療法それぞれに 8 件、4 件、9 件あり、そのほとんどは消化器毒性、発熱、感染であった。毒性については、頻度・程度ともに十分耐用可能と判断された。その後、重篤な有害事象として、関連性の否定できない心筋梗塞および肺臓炎がそれぞれ 1 例ずつ報告されている。全体として、安全性についても許容範囲と結論される。

D. 考察

我々は、進展期小細胞肺がんに対するイリノテ

カン+シスプラチン (IP) 療法の有用性を第 III 相試験において検証して、ニューイングランド ジャーナル オブ メディシン誌に発表し、世界的な評価を得た。この IP 療法を限局期小細胞肺がんの放射線化学療法に組み込んだ本研究は、限局期小細胞肺がんに対する新たな標準的治療の確立のための最重要課題であると同時に独創的な研究であるといえる。適正な臨床試験の実施には、研究体制の整備と適切なデザインの研究計画の作成が不可欠である。本研究では、症例数および質の確保の点から全国の主要 38 施設で構成する研究グループを組織し、日本公定書協会臨床研究データセンター、JCOG の臨床試験審査委員会や臨床試験支援機構の協力を得、研究体制を整備した。実施計画書の作成ではプロトコル検討委員会で協議を重ね、JCOG 臨床試験審査委員会での科学性、倫理性、実施可能性について審査を受け、承認を得た。以上の準備を完了し、平成 14 年 9 月に本試験の症例登録を開始した。症例集積は、年間 70 例程度のペースで当初の予定より少し下回るものの、これまでの例を考えるとほぼ順調な症例集積ペースといえる。さらなる症例集積推進の対策として、研究グループの活性化のための参加施設の入替え (平成 15 年度に 4 施設)、参加施設の近隣医療機関への本研究の紹介パンフレット配布と患者紹介の依頼を実施している。平成 15 年 9 月の定期モニタリングでは、ほぼ予想どおりの腫瘍縮小効果を確認し、毒性についてもほぼ予期した範囲の種類・程度・頻度で、現時点で安全性についても許容範囲と結論される。本研究は、ほぼ当初の計画通りに順調に進められており、数年後には本研究目的を達成できると考える。

E. 結論

限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した「EP 療法と AH-TRT 同時併用後の EP 療法と IP 療法の第 III 相比較試験」は、研究グループの組織、データセンター、臨床試験支援機構など研究体制が整備され、適切なデザインの実施計画書を作成、第三者による公正な審査、承認を経て、平成 14 年 9 月に症例登録を開始した。平成 16 年 2 月末日までに、98 症例が登録されており、順調な症例集積が進められている。平成 15 年 9 月の定期モニタリング結果では、全奏効率 94% の予想どおりの高い腫瘍縮小効果を得ている。主たる毒性は、好中球減少、食欲不振、発熱、感染など予期されたものであり、安全性についても十分耐用可能であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S, Nakagawa K, Saito H, Matsui K, Kawahara M, Senba H, Takada Y, Kudoh S, Nakano T, Katakami N, Sugiura T, Hosoi T, Ariyoshi Y. for the West Japan Thoracic Oncology Group. Randomized phase II study of docetaxel / cisplatin versus docetaxel / irinotecan in advanced non-small cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Ann Oncol*. in press.
2. Nogami N, Harita S, Ueoka H, Yonei T, Kiura K, Kamei H, Tabata M, Segawa Y, Gemba K, Tanimoto M. Phase I study of docetaxel and irinotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. in press.
3. Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto M, Hiraki H. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy With Cisplatin and Docetaxel in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Brit J Cancer*. in press.
4. Hotta K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kuyama S, Satoh K, Hisamoto A, Kozuki T, Hosokawa S, Fujimoto N, Tanimoto M. A phase I study of irinotecan and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. in press.
5. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, Kiura K, Eguchi K, Yoneda T, Tanimoto M, Harada M. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* in press.
6. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, Tanimoto M. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. in press.
7. Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S, Nakagawa K, Saito H, Matsui K, Kawahara M, Senba H, Takada Y, Kudoh S, Nakano T, Katakami N, Sugiura T, Hosoi T, Ariyoshi Y. Randomised phase II study of docetaxel/ cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803). *Br J Cancer*. 2004 Jan 12;90(1):87-92.
8. Taguchi F, Kusaba H, Asai A, Iwamoto Y, Yano K, Nakano H, Mizukami T, Saijo N, Kato H, Nishio K. hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189. *Int. J. Cancer* 2004 108 679-685.
9. Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Nokihara H, Saijo N, Aono H, Watanabe K, Tango M, Yokoyama A. and Nishiwaki Y. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as 3 consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann. Oncol* 2004 15: 45-50.
10. Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Tominaga K: Phase II study of the combination of vinorelbine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004 53: 129-132.
11. Kurata T, Tamura K, Kaneda H, Nogami T, Uejima H, Asai G, Nakagawa K, Fukuoka M. Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol* 2004 15(1):173-174.
12. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, Sugiura T,

- Kawahara M, Yokoyama A, Yokota S, Yoneda S, Matsui K, Kudo S, Shibuya M, Isobe T, Segawa Y, Nishiwaki Y, Ohashi Y, Niitani H.: Phase III Randomized Trial of Docetaxel Plus Cisplatin Versus Vindesine Plus Cisplatin in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 15; 22(2): 254-61
13. Koizumi F, Kanzawa F, Ueda Y, Koh Y, Tsukiyama S, Taguchi F, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells. *Int J Cancer.* 2004 Jan 20;108(3):464-72.
 14. You K, Kubota K, Nomura M, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Nishiwaki Y. Cushing's syndrome associated with adenocarcinoma of the lung. *Internal Med* 2003 42: 831-833.
 15. You K, Goto K, Ishii G, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nagai K, Suga M, Nishiwaki Y. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer* 2003 98: 926-931.
 16. Yanagitani N, Kohno T, Kim J-G, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R, and Yokota J. Identification of D19S246 as a novel lung adenocarcinoma susceptibility locus by genome survey with 10-cM resolution microsatellite markers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 12: 366-371.
 17. Yamamoto N, Tamura T, Kamiya Y, Ono H, Kondoh H, Shirao K, Matsumura Y, Tanigawara Y and Shimada Y. Phase I and pharmacokinetic study of KRN5500, a spicamycin derivative, for patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2003 33(6): 302-308.
 18. Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Sugimura K, Saijo N. Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 2003 94: 1015-1020.
 19. Usuda J, Inomata M, Fukumoto H, Iwamoto Y, Suzuki T, Kuh HJ, Fukuoka K, Kato H, Saijo N, Nishio K. Related articles, links restoration of p53 gene function in 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-resistant human leukemia K562/TPA cells. *Int. J. Oncol.* 2003 22: 81-86.
 20. Tsunoda T, Koh Y, Koizumi F, Tsukiyama S, Ueda H, Taguchi F, Saijo N, Nishio K. Differential gene expression profiles and identification of the genes relevant to clinicopathologic factors in colorectal cancer selected by cDNA array method in combination with principal component analysis. *Int. J. Oncol.* 2003 23: 49-59.
 21. Takigawa N, Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Hiraki A, Shibayama T, Segawa Y, Kamei H, Hiraki S, Tanimoto M, Harada M. Fractionated administration of irinotecan and cisplatin for treatment of extensive disease small-cell lung cancer: A phase II study. *Anticancer Res* 2003 23: 557-560.
 22. Takeda K, Negoro S, Sawa T, Nakagawa K, Kawahara M, Isobe T, Kudoh S, Masuda N, Niitani H, Fukuoka M. A Phase II Study of Topotecan in Patients with Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 2003 4(4):224-228.

23. 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* 2003 33: 10-13
24. Suzuki T, Nakagawa T, Endo H, Mitsudomi T, Masuda A, Yatabe Y, Sugiura T, Takahashi T, Hida T. The sensitivity of lung cancer cell lines to the EGFR-selective tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ('Iressa') is not related to the expression of EGFR or HER-2 or to K-ras gene status. *Lung Cancer*. 2003 42(1): 35-41.
25. Sekine I, Nishiwaki Y, Noda K, Kudoh S, Fukuoka M, Mori K, Negoro S, Yokoyama A, Matsui K, Ohsaki Y, Nakano T, Saijo N. Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG9902-DI). *Ann. Oncol.* 2003 14: 709-14.
26. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Hojo F, Matsumoto T, Ohmatsu H, Goto K, Kodama T, Eguchi K, Shinkai T, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, Yoshimura K, and Saijo N. Phase I/II trial of weekly Cisplatin, Etoposide, and Irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer. *JCOG9507. Br J Cancer* 2003 88: 808-813.
27. Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Hiraki Y, Watanabe Y, Yonei T, Moritaka T, Hiyama J, Hiraki S, Tanimoto M, Harada M, for the Okayama Lung Cancer Study Group. Phase I/II study of altered schedule of cisplatin and etoposide administration and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003 41: 13-20.
28. Sawabata N, Keller SM, Matsumura A, Kawashima O, Hirono T, Osaka Y, Maeda H, Fukai S, Kawahara M. Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Oct;42(1):69-77.
29. Saijo N. Progress in treatment of small-cell lung cancer: role of CPT-11. *Br. J. Cancer* 2003 89: 2178-2183.
30. Saijo N, Tamura T, Nishio K. Strategy for the development of novel anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Jul;52 Suppl 1:S97-101.
31. Saijo N, Nishio K, Tamura T. Translational and clinical studies of target-based cancer therapy. *Int J Clin Oncol* 2003 8: 187-192.
32. Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada, J. Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics* 2003 13: 741-757.
33. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Ozawa S, Sawada J. Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A9. *Drug Metab Pharmacokin* 2003 18: SNP6 (146)-SNP9 (149).
34. 加藤治文, 西條長宏, 工藤翔二, 福岡正博, 根来俊一, 坪井正博, 多田弘人, 浅村尚生, 早川和重. 「ゲフィチニブ」に関する声明. 肺

癌. 2003 43(6):780-784.

35. 根来俊一. CONTROVERSY イレッサと間質性肺炎-使用の是非 イレッサ使用をめぐるコントラバーシー “適正に使用する”の立場から・イレッサと間質性肺炎. 医学のあゆみ. 2003 206(12):934-936.
36. 根来俊一. ディベート・コーナー Pro&Con 「イレッサ（非小細胞肺癌に対する）」・Pro. 血液・免疫・腫瘍. 2003 8(4):80-84.
37. 根来俊一. 第13章 各種製品の臨床評価 3. 塩酸イリノテカン(CPT-11). 先端医療シリーズ 20 癌 肺癌の最新医療. 2003 364-373.
38. 根来俊一. 特集 癌分子標的治療のリスクとベネフィット～ゲフィチニブを中心として～ 2.非小細胞肺癌に対する細胞傷害性抗がん剤とイレッサの比較. 医薬ジャーナル. 2003 39(6):73-77.

研究成果の刊行に関する一覧表

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
1	Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto M, Hiraki H.	Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy With Cisplatin and Docetaxel in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.	Brit J Cancer	90	979-984	2004
2	Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro S, Nakagawa K, Saito H, Matsui K, Kawahara M, Senba H, Takada Y, Kudoh S, Nakano T, Katakami N, Sugiura T, Hosoi T, Ariyoshi Y.	Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG9803).	Br J Cancer	12;90 (1)	87-92	2004
3	Taguchi F, Kusaba H, Asai A, Iwamoto Y, Yano K, Nakano H, Mizukami T, Saijo N, Kato H, Nishio K.	hnRNP L enhances sensitivity of the cells to KW-2189.	Int J Cancer	108	679-685	2004
4	Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Nokihara H, Saijo N, Aono H, Watanabe K, Tango M, Yokoyama A. and Nishiwaki Y.	A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as 3 consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients.	Ann Oncol	15	45-50	2004
5	Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Tominaga K.	Phase II study of the combination of vinorelbine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	53	129-132	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

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
6	Kurata T, Tamura K, Kaneda H, Nogami T, Uejima H, Asai G, Nakagawa K, Fukuoka M.	Effect of re-treatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance.	Ann Oncol	15(1)	173-174	2004
7	Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N,	Phase III Randomized Trial of Docetaxel Plus Cisplatin Versus Vindesine Plus Cisplatin in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group.	J Clin Oncol	15; 22(2)	254-61	2004
8	Koizumi F, Kanzawa F, Ueda Y, Koh Y, Tsukiyama S, Taguchi F, Tamura T, Saijo N, Nishio K.	Synergistic interaction between the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa") and the DNA topoisomerase I inhibitor CPT-11 (irinotecan) in human colorectal cancer cells.	Int J Cancer	20; 108(3)	464-72	2004
9	You K, Goto K, Ishii G, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nagai K, Suga M, Nishiwaki Y.	Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma.	Cancer	98	926-931	2003
10	Yanagitani N, Kohno T, Kim J-G, Kunitoh H, Tamura T, Takei Y, Tsuchiya S, Saito R, and Yokota J.	Identification of D19S246 as a novel lung adenocarcinoma susceptibility locus by genome survey with 10-cM resolution microsatellite markers.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	12	366-371	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
11	Yamamoto N, Tamura T, Kamiya Y, Ono H, Kondoh H, Shirao K, Matsumura Y, Tanigawara Y and Shimada Y.	Phase I and pharmacokinetic study of KRN5500, a spicamycin derivative, for patients with advanced solid tumors.	Jpn J Clin Oncol	33(6)	302-308	2003
12	Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Sugimura K, Saijo N.	Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients.	Cancer Sci	94	1015-1020	2003
13	Usuda J, Inomata M, Fukumoto H, Iwamoto Y, Suzuki T, Kuh HJ, Fukuoka K, Kato H, Saijo N, Nishio K.	Restoration of p53 gene function in 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-resistant human leukemia K562/TPA cells.	Int J Oncol	22	81-86	2003
14	Takigawa N, Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Hiraki A, Shibayama T, Segawa Y, Kamei H, Hiraki S, Tanimoto M, Harada M.	Fractionated administration of firinotecan and cisplatin for treatment of extensive disease small-cell lung cancer: A phase II study.	Anticancer Res	23	557-560	2003
15	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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
16	Suzuki T, Nakagawa T, Endo H, Mitsudomi T, Masuda A, Yatabe Y, Sugiura T, Takahashi T, Hida T.	The sensitivity of lung cancer cell lines to the EGFR-selective tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ('Iressa') is not related to the expression of EGFR or HER-2 or to K-ras gene status.	Lung Cancer	42(1)	35-41	2003
17	Sekine I, Nishiwaki Y, Noda K, Kudoh S, Fukuoka M, Mori K, Negoro S, Yokoyama A, Matsui K, Ohsaki Y, Nakano T, Saijo N.	Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG9902-DI).	Ann Oncol	14	709-14	2003
18	Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, Kubota K, Hojo F, Matsumoto T, Ohmatsu H, Goto K, Kodama T, Eguchi K, Shinkai T, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, Yoshimura K, and Saijo N.	Phase I/II trial of weekly Cisplatin, Etoposide, and Irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer. JCOG9507.	Br J Cancer	88	808-813	2003
19	Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Hiraki Y, Watanabe Y, Yonei T, Moritaka T, Hiyama J, Hiraki S, Tanimoto M, Harada M, for the Okayama Lung Cancer Study Group.	Phase I/II study of altered schedule of cisplatin and etoposide administration and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer.	Lung Cancer	41	13-20	2003
20	Sawabata N, Keller SM, Matsumura A, Kawashima O, Hirono T, Osaka Y, Maeda H, Fukai S, Kawahara M. Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer.	The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer.	Lung Cancer	42(1)	69-77	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
21	Saijo N.	Progress in treatment of small-cell lung cancer: role of CPT-11.	Br J Cancer	89	2178-2183	2003
22	Saijo N, Tamura T, Nishio K.	Strategy for the development of novel anticancer drugs.	Cancer Chemother Pharmacol	52 Suppl 1	S97-101	2003
23	Saijo N, Nishio K, Tamura T.	Translational and clinical studies of target-based cancer therapy.	Int J Clin Oncol	8	187-192	2003
24	Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada, J.	Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan.	Pharmacogenetics	13	741-757	2003
25	Ota S, Ueoka H, Tanimoto M.	Retroperitoneal paraganglioma.	Lancet	362	1266	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
26	Oshita F, Yamada K, Kato Y, Ikehara M, Noda K, Tanaka G, Nomura I, Suzuki R, Saito H.	Phase I/II study of escalating doses of nedaplatin in combination with irinotecan for advanced non-small-cell lung cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	52(1)	73-8	2003
27	Ohe Y, Ishizaka N, Tamura T, Sekine I, Nishiwaki Y, and Saijo N for the Japan Clinical Oncology Group.	Lung-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A).	Cancer Sci	94	729-734	2003
28	Niiya M, Niiya K, Kiguchi T, Shibakura M, Asaumi N, Shinagawa K, Ishimaru F, Kiura K, Ikeda K, Ueoka H, Tanimoto M.	Induction of TNF-alpha, uPA, IL-8 and MCP-1 by doxorubicin in human lung carcinoma cells.	Cancer Chemother Pharmacol	52	391-398	2003
29	Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R, Nishiwaki Y	Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial.	Cancer Chemother Pharmacol	52	1-24	2003
30	Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, Ariyoshi Y, Ohashi Y, Niitani H, Fukuoka M.	Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer.	Br J Cancer	88	335-341	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
31	Nakamura Y, Kunitoh H, Kubota K, Sekine I, Yamamoto N, Tamura T, Kodama T, Saijo N.	Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of Low-Dose Docetaxel 60 mg/m ² in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy.	Am J Clin Oncol	26(5)	459-464	2003
32	Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, Kudoh S, Yamamoto N, Yamamoto N, Takeda K, Swaisland H, Nakatani I, Hirose M, Dong R-P and FukuokaM.	Phase I pharmacokinetic of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors.	Ann Oncol	14	922-930	2003
33	Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Tominaga K	Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	51	403-406	2003
34	Komiya T, Fusetani N, Matsunaga S, Kubo A, Kaye F. J, Kelly M. J, Tamura K, Yoshida M, FukuokaM, Nakagawa K.	Ritterazine B a new cytotoxic natural compound, induces apoptosis in cancer cells.	Cancer Chemother Pharmacol	51(3)	202-8	2003
35	Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, Takemoto M, Hiraki Y, Harada M, Tanimoto M.	Phase I/II Study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer.	Brit J Cancer	89	795-802	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
36	Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, Kitajima T, Tanimoto M.	Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer.	Br J Cancer	89(10)	1885-1888	2003
37	Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara M, Fukuoka M, Miyazawa T, Yana T, Matsui K, Shiraishi T, Horinouchi H.	Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung.	Lung Cancer	42(1)	103-11	2003
38	Kanzawa F, Akiyama Y, Saijo N, Nishio K.	In vitro effects of combinations of cis-amminedichloro (2-methylpyridine) platinum (II) (ZD0473) with other novel anticancer drugs on the growth of SBC-3, a human small cell lung cancer cell line.	Lung Cancer	40	325-332	2003
39	Hotta K, Sekine I, Suzuki K, Kondo H, Asamura H, Sumi M, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N, Tsuchiya R.	Distant failure after treatment of postoperative locoregional recurrence of non-small cell lung cancer.	Thorac Cardio Surg	51	283-287	2003
40	Hosoe S, Komuta K, Shibata K, Harada H, Iwamoto Y, Ohsaki Y, Morioka T, Origasa H, Fukushima M, Furuse K, Kawahara M.	Gemcitabine and vinorelbine followed by docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial of nonplatinum sequential triplet combination chemotherapy (JMTO LC00-02).	Br J Cancer	88(3)	342-7	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

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
41	Hiraki A, Ueoka H, Gemaba K, Kuyama S, Kishino D, Tabata M, Kiura K, Tanimoto M, Harada M.	Hydronephrosis as a complication of adn carcinoma of the lung.	Anticancer Res	23	2915-2916	2003
42	Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong R-P, and Baselga J.	Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer.	J Clin Oncol	21(12)	2237-2246	2003
43	Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H, Tabata T, Hamasaki S, Tanimoto M.	Dramatic effect of ZD1839 ('Iressa') in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status.	Lung Cancer	40	73-76	2003
44	Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Bessho A, Takata I, Sunami K, Hiramatsu Y, Ikeda K, Tanimoto M, Harada M	Multicyclic dose-intensive chemotherapy supported by autologous blood progenitor cell transplantation for relapsed small cell lung cancer.	Anticancer Res	23	4229-4232	2003
45	Watanabe H, Yamamoto N, Tamura T, Shimoyama T, Hotta K, Inoue A, Sawada M, Akiyama Y, Kusaba H, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Kodama T, Saijo N.	Study of paclitaxel and dose escalation of cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer.	Jpn J Clin Oncol.	33(12)	626-30	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

限局期小細胞肺がんの予後改善を目指した集学的治療の研究

研究成果の刊行物・別刷

主任研究者	西條長宏	国立がんセンター中央病院
分担研究者	田村友秀	国立がんセンター中央病院
	西脇 裕	国立がんセンター東病院
	森 清志	栃木県立がんセンター
	渡辺古志郎	横浜市立市民病院
	野田和正	神奈川県立がんセンター
	横山 晶	県立がんセンター新潟病院
	杉浦孝彦	愛知県がんセンター
	根来俊一	大阪市立総合医療センター
	今村文生	大阪府立成人病センター
	松井 薫	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
	福岡正博	近畿大学内科腫瘍内科
	河原正明	国立療養所近畿中央病院
	上岡 博	岡山大学医学部付属病院

平成16年（2004年）3月

20030425

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。