

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成16(2004)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究	1
福岡正博	
II. 分担研究報告	
1. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	3
今村文生	
2. 限局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に関する研究	5
大江裕一郎	
3. 限局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に関する研究	8
加藤治文	
4. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	11
河原正明	
5. 限局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に関する研究	14
西條長宏	
6. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	16
杉浦孝彦	
7. 限局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に関する研究	18
高田佳木	
8. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	19
中川和彦	
9. 限局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に関する研究	21
西脇裕	
10. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	24
根来俊一	
11. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	26
野田和正	
12. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	28
早川和重	
13. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	30
松井薫	
14. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	32
森清志	
15. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	34
山本信之	
16. 限局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に関する研究	36
横山晶	
17. 切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発に関する研究	38
渡辺古志郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV. 研究成果の刊行物・別刷	53

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 教授

研究要旨：切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌を対象にし、化学放射線治療に分子標的薬であるゲフィチニブを導入する新しい治療法の有効性を検討することとした。まず、その安全性を検討するために、放射線とゲフィチニブの併用、および極めて魅力的な治療法であり、シスプラチンとビノレルビン併用化学療法後にゲフィチニブと放射線治療を併用する治療法の認容試験から実施することとした。ゲフィチニブと放射線治療の併用試験では、実施可能であることが示されつつあり、これらの予備試験の結果を踏まえてシスプラチン、ビノレルビンと胸部放射線治療併用の標準的治療との無作為化比較試験に進む予定にしている。

分担研究者：西條長宏（国立がんセンター中央病院）、大江裕一郎（国立がんセンター中央病院）、加藤治文（東京医科大学）、西脇裕（国立がんセンター東病院）、森清志（栃木がんセンター）、渡辺古志郎（横浜市民病院）、野田和正（神奈川県立がんセンター）、横山晶（新潟県立がんセンター）杉浦孝彦（愛知県立がんセンター）、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）、河原正明（国立療養所近畿中央病院）、中川和彦（近畿大学医学部）、早川和重（北里大学医学部）、高田佳木（兵庫県立成人病センター）、山本信之（静岡県立がんセンター）

A. 研究目的

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の標準的治療である化学療法と胸部放射線治療の併用療法の治療成績は生存期間中央値で16～17か月、5年生存率で約15%である。この治療成績を上回る新しい治療法を開発することを目的とし、非小細胞肺癌に有効性が示されている分子標的薬、ゲフィチニブを放射線化学療法に導入した新しい治療法の有効性を検討することとした。

B. 研究方法

標準治療群と試験治療群の無作為化第Ⅲ相比較試験を行う前に、ゲフィチニブと胸部放射線照射(60Gy/30fx)の併用を行う試験(試験1)とシスプラチンとビノレルビンの併用化学療法2コース後にゲフィチニブと放射線治療の併用を行う治療法(試験2)の認容試験を実施することとした。試験1では75歳以下の切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌で全身状態(PS)の良好な患者を対象とし、ゲフィチニブ250mg/dayを2週間経口投与し、胸部CTで肺臓炎が認められないことを確認した後にゲフィチニブの併用のもとに胸部放射線照射2Gy/fx/dayx5/wを6週照射することとした。治療の期待完遂率90%、閾値完遂率75%、 α エラー0.1、 β エラー0.2として28例を目標症例とした。

試験2の対象は年齢70歳以下、切除不能Ⅲ期で扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌でPSの良好な症例とし、シスプラチン80mg/m² Day 1、ビノレルビン25mg/m² Day 1、8を4週間隔で2サイクル投与し、その後にゲフィチニブ250mg/dayを2週間単独投与した後にゲフィチニブ併用下に胸部放射線照射を6週、総量60Gyを照射することとした。この試験のプライマリー・エンドポイントも完遂率で30例を対象に施行することとした。

(倫理面への配慮)

本試験におけるゲフィチニブと胸部放射線治療との併用の安全性、特に間質性肺臓炎の発症を配慮し、2つの予備試験によってその認容性を確認してから本研究班の課題である標準的放射線治療との無作為化比較試験を実施することとした。試験プロトコルは、JCOGのプロトコル審査委員会において科学性の面、倫理面に関して厳重な審査を受け、さらに実施施設の臨床試験審査委員会(IRB)または倫理委員会の審査をうけ承認を得た施設のみで実施することとした。また、参加する被験者には、文書を用いて試験の目的、方法、予想される利益と不利益、不参加でも不利益の受けないこと、インフォームド・コンセントの随時撤回が可能であること、健康被害への対応などを説明した上で本人から文書による同意書を取得したもののみに実施することとした。

C. 研究結果

試験1のゲフィチニブ投与と胸部放射線治療の併用試験は、平成15年8月より開始した。これまでに5例が本治療を受けたが、その内訳は、腺癌4例、大細胞癌1例、全例男性、PS0が4例、PS1が1例、年齢は56～72歳であった。1例はゲフィチニブ単独治療中に悪化(PD)したため中止、1例はゲフィチニブと放射線治療併用時に肝機能障害および間質性肺臓炎が発症したために中止した。他の3例はいずれも治療を完遂した。腫瘍効果はCR1例、PR2例であった。評価可能な4例中3例で治療を完遂でき、施設を拡大して試験を続行中である。試験2の併用化学療法後のゲフィチニブと放射線治療の併用の試験は現在JCOGのプロトコル審査委員会で審査中である。

D. 考察

本研究では、当初シスプラチンとビノレルビンの併用化学療法と胸部放射線を組み合わせた合併治療にさらにゲフィチニブを加える治療法を考えていた。しかし、欧米においてIV期を中心とした進行非小細胞肺癌を対象にして行われたプラチナベースの併用化学療法とゲフィチニブの併用試験において生存の改善効果が認められなかったこと、ゲフィチニブの単独投与で間質性肺臓炎が出現することが明らかになり胸部放射線治療との併用で多発する可能性が考えられたことから試験治療法を変更しなければならなくなった。そこでゲフィチニブと放射線の併用の安全性を確認し、化学療法とは分離して投与する方法を検討することにした。現在までの検討では、胸部放射線治療とゲフィチニブの併用の安全性と有効性が示唆されており、第III相試験に進むことは可能と考えている。今後は計画した試験を迅速に進めたい。

E. 結論

試験1の途中経過では、評価可能4例中3例で治療が完遂され、3例にCRないしPRの腫瘍効果が得られており、この治療法は認容可能と考えられる。これら2つの予備試験を迅速に施行し、切除不能III期非小細胞肺癌の標準的治療であるシスプラチン、ビノレルビンと胸部放射線による化学放射線治療と試験2の新しい試験治療との無作為化比較試験を実施する予定である。

F. 健康危険情報

ゲフィチニブと放射線治療の併用中にゲフィチニブに起因すると考えられる肝障害および間質性肺臓炎が発症した。これは既知の毒性であるが、その発症を最小限にし、早期に対応すべきプロトコールの改変を行い施設のIRBに再度審査を受けた。

G. 研究発表

論文発表

1. 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
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. for the West Japan Thoracic Oncology Group. Randomized phase II study of docetaxel/cisplatin versus docetaxel/irinotecan

in advanced non-small cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study

(WJTOG9803). *Br J Cancer*, 90(1): 87-92, 2004

3. 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., Wolf, M., Macleod, A., Forsythe, B., Feyereislova, A., Dong, R. P., 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* 21(12): 2237-2246. 2003
 4. Hirashima, T., Yamamoto, N., Sugiura, T., Takada, Y., Negoro, S., Kasii, T., Takada, M., Nakanishi, Y., Kato, T., Fukuoka, M. A Randomized Phase II study of Carboplatin / Gemcitabine versus Vinorelbine / Gemcitabine in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer; West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *Lung Cancer* 41, Supplement S79, 2003
 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*, 14(6): 922-930, 2003
 6. Komiya, T., Fusetani, N., Matsunaga, S., Kubo, A., Kaye, F. J., Kelly, M. J., Tamura, K., Yoshida, M., Fukuoka, M. and Nakagawa, K. Ritterazine B, a new cytotoxic natural compound, induces apoptosis on cancer cell, *Cancer Chemother Pharmacol*, 51(3): 202-208, 2003
- #### H. 知的財産権の出願・登録状況
- (予定を含む。)
1. 特許取得
予定なし
 2. 実用新案登録
予定なし
 3. その他
特記すべきことなし

別紙 4

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分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 今村文生 大阪府立成人病センター 部長

研究要旨：非小細胞肺癌を対象として、分子標的薬剤ゲフィチニブと第 3 世代抗癌剤であるビノレルビン併用の Feasibility 研究を行ったが、毒性が強く、4 例の Entry で中止となった。この組み合わせは血液毒性、とりわけ比較的選択的な好中球減少を示し、通常量での施行は不可能と思われた。また、抗腫瘍効果も見られなかった。

分担研究者 今村文生
大阪府立成人病センター
部長

A. 研究目的

第 3 世代抗癌剤であるビノレルビンは、非小細胞肺癌（NSCLC）に対して EGF チロシンキナーゼの阻害剤であるイレッサとの併用において相乗効果を示すことが示唆されていることより、我々はイレッサとビノレルビンの併用治療の安全性と有効性を検討した。

B. 研究方法

Full IC のとれた進行 NSCLC 患者を対象として、パイロット第 II 相試験として研究を行った。Eligibility criteria は、1) 組織学的、細胞学的に診断された NSCLC、2) 75 歳以下、3) Stage IIIB または IV、4) PS 0-2、5) 十分な臓器機能の保持、6) 少なくとも 3 週間イレッサ内服が安全にできている、とした。イレッサは毎日 250mg 内服、ビノレルビンは週 1 回、25mg/body、Day1, 8、q3w で投与した。

C. 研究結果

4 例が登録され治療が行われたところで、

強い血液毒性のため本研究は中止となった。イレッサとビノレルビンの同時使用は、好中球に強い毒性を引き起こすことが判明した。4 例全例に G4 の好中球減少がおり、1 例は neutropenic fever がおり死亡した。リンパ球、血小板、赤血球に対する毒性は軽度で、強い非血液毒性も認めなかった。1 例において、投与量を減量し、同じ組み合わせで第 2 サイクルを行ったが、やはり強い血液毒性が出現した (Table)。他の 1 例では、ビノレルビン単剤、他の 1 例はイレッサ単剤の治療を後治療として行っているが、やはり強い毒性は見られていない。治療による腫瘍の縮小は見られなかった。

D. 考察

シスプラチンとビノレルビンの併用は、NSCLC に対する標準的治療の 1 つと考えられているが、このレジメとイレッサの同時併用は、本試験の結果から考えて、強い血液毒性のため施行困難であることが判明した。毒性は、好中球に比較的選択的であり、そのメカニズムに興味を持たれるが、現在は詳細不明である。

E. 結論

イレッサとビノレルビンの同時併用は、血液、特に好中球に対する毒性が強く、また抗腫瘍効果は不十分で、勧められない。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. Yoshimura, M., Imamura, F., et al. Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. Lung Cancer, in press.

Table. Toxicities in Gefitinib and vinorelbine combination

		Treatment		Toxicity grade				
		VNR	Gefitinib	WBC	Neu	Hb	Plt	FN
Case 1		25 mg/m ²	250 mg/day	G3	G4	G3	G3	G3
	*	20 mg/m ²	250 mg/day	G3	G4	G3	G0	G3
Case 2		25 mg/m ²	250 mg/day	G4	G4	G0	G0	—
	†	20 mg/m ²	—	G2	G2	G1	G0	—
Case 3		25 mg/m ²	250 mg/day	G4	G4	G2	G4	G4
Case 4		25 mg/m ²	250 mg/day	G3	G4	G0	G0	G3
	†	—	250 mg/day	G0	G0	G0	G0	—

*: Second course with dose reduction of vinorelbine, †: Treatment after combination chemotherapy in the trial. G : NCI-CTC grade. VNR: vinorelbine. FN: febrile neutropenia

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 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の治療成績を向上させる為に従来の化学放射線治療に分子標的薬を導入する新しい strategy が期待されている。しかし、放射線治療と分子標的薬併用の安全性は確認されておらず、特に肺障害については細心の注意が必要である。将来実施する予定である第3相試験に備え、「局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビノレルビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性確認試」のプロトコール（案）を作成し現在 JCOG 臨床試験審査委員会にて審査中である。

分担研究者 大江裕一郎
国立がんセンター中央病院
医長

A. 研究目的

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が、近年の化学療法の進歩はめざましく、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¹⁻⁷⁾。しかし、胸部放射線治療と化学療法併用での5年生存率は15%程度であり満足のできる成績ではない⁸⁾。一方、近年開発された分子標的薬はこれまでの抗がん剤では経験したこのない劇的な効果を表すことが報告されている^{9, 10)}。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従来の化学放射線治療に分子標的薬を導入する新しい strategy が期待されており、本研究では将来実施する予定である第3相試験に備え、「局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビノレルビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性確認試」のプロトコールを作成した。

B. 研究方法

現在のところ局所進行非小細胞肺癌に対する標準的な化学療法および胸部放射線治療の組み合わせは確立していないが、わが国では国立がんセンターをはじめ比較的多くの施設でシスプラチン、ビノレルビンと同時胸部放射線治療が行なわれている。当初は、シスプラチン、ビノレルビンと同時胸部放

射線治療に分子標的薬であるゲフィチニブを同時併用する治療法を採用する予定であったが、ビノレルビンとゲフィチニブ併用により血液毒性が増強することが報告された為、シスプラチンとビノレルビンによる化学療法後にゲフィチニブと胸部放射線治療を併用する治療法に変更した。

C. 研究結果

局所進行非小細胞肺癌を対象にシスプラチン 80mg/m² day1、ビノレルビン 20mg/m² day 1, 8 を3週間隔で2コース施行後に胸部放射線治療 60Gy とゲフィチニブ 250mg/day を同時併用することの安全性および有効性を確認することを目的とし、Primary endpoint は安全性（Grade2以上の肺臓炎を認めずにプロトコール治療を完遂できた割合）、secondary endpoint は奏効率、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とした。「Grade2以上の肺臓炎を認めずにプロトコール治療を完遂できた症例の割合」の期待値を75%とし、閾値を55%、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.1$ として症例数を設定すると37例が必要となる。治療を開始した37例中25例以上がGrade2以上の肺臓炎を認めずに治療を完遂した場合に、本治療はfeasibleと判断される。はじめの5症例は比較的照射野の狭い症例に限定し、登録施設も国立がんセンター中央病院および東病院に施設を限定して症例登録を行った後に、安全性の中間解析を実施する。安全性の中間解析時点で、5例中4例以上がGrade2以上の肺臓炎を認めずに治療を完遂できた場合には、対象症例を拡大し、全参加

施設からの登録も受け付ける。予定症例数 37 例、登録期間 1 年、追跡期間 6 ヶ月、試験期間 1.5 年を予定している。上記の「局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ピノレルピンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性確認試験」のプロトコール（案）を作成し現在 JCOG 臨床試験審査委員会にて審査中である。

D. 考察

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、1 日 2 回照射、胸部放射線治療の総線量の増量、CPT-11 などの新薬の導入などが試みられてきた。しかし、いづれも治療成績向上を示唆する成績は得られず分子標的薬導入などの新しい strategy が必要と考えられている⁸⁾。分子標的薬、ゲフィチニブは非小細胞肺癌に対して劇的な効果を示す一方で、時として重篤な肺障害を引き起こすことが知られている⁹⁾。化学療法と胸部放射線治療の併用にゲフィチニブを追加する治療法は効果の点からは非常に期待される治療法であるものの、肺毒性が増強することが懸念される。したがって、化学療法と胸部放射線治療の併用にゲフィチニブを追加する治療法を開発する場合には安全性の確保が極めて重要である。現在までに、化学放射線治療にゲフィチニブを併用した成績は報告されておらず、その安全性および有効性を検討する本研究は極めて重要と考えられる。

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癒し得る疾患であるが、5 年生存率は 15%程度にすぎず、さらに治癒率を向上させるために化学療法と胸部放射線治療の併用にゲフィチニブを追加する治療法の開発が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) I. Sekine, Y. Nishiwaki, R. Kakinuma, K. Kubota, F. Hojo, T. Matsumoto, H. Ohmatsu, K. Goto, T. Kodama, K. Eguchi,

T. Shinkai, T. Tamura, Y. Ohe, H. Kunitoh, K. Yoshimura, N. Saijo. Phase I/II trial of weekly cisplatin, etoposide, and irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer: JCOG 9507. *Br J Cancer* 88: 808-813, 2003.

2) H. Watanabe, S. Yamamoto, H. Kunitoh, I. Sekine, N. Yamamoto, Y. Ohe, T. Tamura, T. Kodama, K. Sugimura, N. Saijo. Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 94: 1015-1020, 2003.

3) 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: 626-630, 2003.

4) K. Hotta, I. Sekine, K. Suzuki, H. Kondo, H. Asamura, M. Sumi, N. Yamamoto, H. Kunitoh, Y. Ohe, T. Tamura, T. Kodama, N. Saijo, R. Tsuchiya. Distant failure after treatment of postoperative locoregional recurrence of non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 51: 283-287, 2003.

5) Y. Ohe, S. Niho, R. Kakinuma, K. Kubota, H. Ohmatsu, K. Goto, H. Nokihara, H. Kunitoh, N. Saijo, H. Aono, K. Watanabe, M. Tango, A. Yokoyama, Y. Nishiwaki. 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.

- 6) M. Saunders, JP. Sculier, D. Ball, M. Capello, K. Furuse, P. Goldstraw, AP. Meert, V. Ninane, Y. Ohe, M. Paesmans, K. Park, R. Pirker, P. Postmus, Y. Sokolow. Consensus: the follow-up of the treated patient. *Lung Cancer* 42: S17-S19, 2003.
- 7) 小林一彦、大江裕一郎. NSCLC に対する標準的化学療法. *癌の臨床* 49: 1311-1322, 2003.
- 8) Y. Ohe, N. Ishizuka, T. Tamura, I. Sekine, Y. Nishiwaki, N. Saijo. Long-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.
- 9) 貫和敏博、大江裕一郎、工藤翔二、曾根三郎. 肺癌治療における gefitinib (イレッサ) の臨床的有用性と問題点. *呼吸* 23: 98-109, 2004.
- 10) T. Natsume, J. Watanabe, Y. Koh, N. Fujio, Y. Ohe, T. Horiuchi, N. Saijo, K. Nishio, M. Kobayashi. Antitumor activity of TZT-1027 (Soblidotin) against vascular endothelial growth factor-secreting human lung cancer in vivo. *Cancer Sci* 94: 826-833, 2003.

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 限局型進行非小細胞癌に対する新たな標準的治療の確立

分担研究者 加藤治文 東京医科大学病院外科第一講座教授

研究要旨:【目的】Gefitinib (Iressa)の使用経験から、実地医療における Gefitinib の効果と安全性を明らかにする。【対象・方法】2002年7月末から2003年8月末までの約1年間に東京医科大学病院で Gefitinib を投与された84症例を対象に、臨床データを retrospective に解析した。性別は男性44例、女性40例。年齢は35歳~87歳。PSは、0-1:75例、2以上:9例。組織型は腺癌:68例、腺癌以外:16例。病期はⅡ期:1例、Ⅲ期:33例、Ⅳ期:32例、術後再発は18例。【成績】投与期間中の best response は CR:0例、PR:13例、SD:38例、PD:25例、NE:8例。有害事象は発疹、皮膚乾燥、掻痒感、ざ瘡等の皮膚症状が多く、DLTの肝機能障害は7.1%、下痢は21.4%であった。急性肺傷害を呈した症例は1例だった。病勢コントロールがついていた症例の中で再燃をきたしたものが、6例であった。【まとめ】①奏効率:15.5%、病勢コントロール率:60.7%、当院の Median time to progression は4ヶ月であった。②内服の中断の原因となる有害事象は、主に皮膚症状、呼吸器症状、肝機能障害であった。

分担研究者 加藤治文
東京医科大学病院
教授

A. 研究目的

Gefitinib (Iressa)の使用経験から、実地医療におけるGefitinibの効果と安全性を明らかにし、臨床上的の問題点を明らかにする。

本研究の必要性:Gefitinib は、EGF レセプター (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR 活性化を阻害し EGFR 下流のシグナル伝達をブロックすることにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。進行非小細胞肺癌既治療例を対象とした第Ⅱ相試験では、1日1回250mg投与群で18.4%と高い奏効率を示すことが報告され、本年(2002年)7月初旬に世界に先駆け日本で切除不能非小細胞肺癌に対して認可された。臨床試験 (IDEAL I & 2) で対象となった集団はある意味”selected patients”であり、実地医療の現場で Gefitinib の有効性・安全性は十分に公表されていない。特に発売後2ヶ月間に多発した急性肺傷害が臨床上的の問題点として注目を集めたことから、retrospective ではあっても単一施設の臨床経験を検討する余地はある。

B. 研究方法

2002年7月末から2003年8月末までの約1年間に東京医科大学病院で Gefitinib を投与された103症例を対象に、臨床データを retrospective に解析した。性別は男性52例、女性51例。年齢は35歳~87歳(中央値:66歳)。PSは、0-1:94例、2以上:9例。組織型は腺癌:85例、腺癌以外:18例。病期はⅡ期:1例、Ⅲ期:37例、Ⅳ期:39例、術後再発は26例。なお、Gefitinib の投与は、原則として保険適応に準拠し、切除不能および再発 NSCLC の2nd line 以上の症例に行った。

(倫理面への配慮)

患者のデータの利用にあつては、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に従い以下を遵守する。

- 1) すべての患者について、Gefitinib投与前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 2) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデー

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。

C. 研究結果

投与期間中の best response は CR:1 例、PR:13 例、SD:48 例、PD:29 例、NE:11 例。当院の実地診療では奏効率:14.5%、病勢コントロール率:61.1%。単変量解析では、有効性に関わる統計学的な有意な因子は指摘できなかつた。有害事象は発疹、皮膚乾燥、掻痒感、ざ瘡等の皮膚症状が多く(60.1%)、肝機能障害は 7.1%、下痢は 21.4%であった。急性肺傷害を呈した症例は 1 例だった。病勢コントロールがついていた症例の中で再燃をきたしたものが、6 例であった。奏効症例の中間無増悪期間:Median time to progression は6ヶ月であった。内服の中断の原因となる有害事象は、主に皮膚症状、呼吸器症状、肝機能障害であった。転移巣に対する放射線との同時併用を行った症例は脳転移 3 例、骨転移 2 例あり、いずれの症例も明らかな副作用の増強は認められなかつた。

D. 考察

当院での Gefitinib の奏効率は 14.5%、病勢コントロール率は 61.1%であり、臨床第 II 相試験で報告された結果と同等であった。また、無増悪期間についても、当院でのデータは、IDEAL 1 の 2.7 ヶ月、INTACT 1 の 5.8 ヶ月、INTACT 2 の 5.3 ヶ月に近似しており、臨床試験の結果は再現性が高いと考えられた。従来報告されている Gefitinib の有効な集団、すなわち女性、腺癌、非喫煙者といった因子が本検討では有効性に寄与する予後因子として指摘されなかつたが、これは sample size あるいは sample の偏りの問題によるものと思われる。Gefitinib が効果のあった症例でも皮膚症状や下痢などの副作用により間欠的投与を余技なくされており、治療効果維持のための有効な投与方法の検討が望まれる。

E. 結論

Retrospective 研究であり新しい知見は得られないが、実地医療においても、Gefitinib は再現性をもって進行非小細胞癌の治療薬として有用であることが確認された。ただし、他抗がん剤との併用、他の局所療法(外科治療、放射線療法)との併用等については今

後の検討課題である。

F. 健康危険情報

本研究の中で、生命を脅かすような有害事象として急性肺傷害を発症し死亡した症例が 1 例あった。本件については、市販後調査として当該製薬メーカー(AstraZeneca 社)を通じて厚生労働省に報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai K., Kato H., et al., The lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group, A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209), J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 125(2):254-260, 2003
- 2) Ichinose Y., Kato H., et al., For the NK421 Lung Cancer Surgery Group, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bestatin in Patients With Resected Stage I Squamous-Cell Lung Carcinoma, J. of the National Cancer institute, 95(8):605-610, 2003
- 3) Miyamoto T., Kato H. (a member of The working Group for Lung Cancer), et al., Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, Radiotherapy and Oncology, 66:127-140, 2003
- 4) Nakamura H., Kato H., et al., cDNA Microarray Analysis of Gene Expression in Pathologic Stage IA Nonsmall Cell Lung Carcinomas, Cancer, 97(11):2798-2805, 2003
- 5) Yasumoto K., Kato H., et al., for the Cooperative Project No. 24 Group of The Japanese Foundation For Multidisciplinary Treatment of Cancer, Prognostic Value of Cytokeratin-Positive Cells in the Bone Marrow and Lymph Nodes of Patients With Resected Nonsmall Cell Lung Cancer: A Multicenter Prospective Study, Ann. of Thoracic Surgeons, 76:194-202, 2003
- 6) Hirano T., Kato H., et al., Usefulness of TAO2

(napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma, Lung Cancer, 41:155-162, 2003

2. 学会発表

- 1) Tsuboi, M., Kato, H. Japanese experience with EGFR-inhibitors. First IASLC/ASCO International Conference on “Molecular Targeted Therapies in Lung Cancer” (2003. 1)
- 2) Tsuboi, M., Kato, H. Treatment Advances in NSCLC (Japan). Drug-induced Lung Injury for Lung Cancer: Opinion Leaders Summit (2003. 5)
- 3) Hirano, T., Kato, H. Detection of TA02 (napsin A) in tissues and sera with primary lung adenocarcinoma. 10th World Congress on Lung Cancer, (2003,8)
- 4) Tsuboi, M., Kato, H. IRESSA™: experience in the clinic; relationship between symptom control and outcome. Iressa Asian Opinion Leaders Summit (2003. 10)
- 5) Tsuboi, M., Kato, H. Iressa: Japanese experiences in the clinic. 17th Asia Pacific Cancer Conference (2003. 10)
- 6) 西條 天基、加藤 治文 IRESSA の実地医療における使用経験. 第 41 回日本癌治療学会総会 (2003. 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得:特記すべき事項なし。
2. 実用新案登録:特記すべき事項なし。
3. その他:特記すべき事項なし。

別紙 4

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

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開発

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：

局所進行非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib（IRESSA）と胸部放射線同時併用療法
の安全性・有効性の研究を遂行中である。Gefitinib の長期投与例の検討を行った。

分担研究者 河原 正明

国立療養所近畿中央病院
診療部長

A. 研究目的

①研究目的は局所進行非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib（IRESSA）と胸部放射線同時併用療法の安全性・有効性を評価し実行可能性について検討する。

プライマリ・エンドポイントは放射線化学療法の完遂率で、セカンダリー・エンドポイントは重篤な有害事象発現頻度、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、増悪部位（照射野内・外）である。②なお、この研究と同時に当院における gefitinib 長期投与症例の臨床的検討を行った。

B. 研究方法

①対象は非小細胞肺癌、前治療のない臨床病期 III 期、75 歳以下、PS(ECOG)0-一つ以上の測定可能病変(RECIST 準拠)を有する。放射線照射野が片肺の 1/2 を越えない、PaO₂ ≥ 70mmHg, %DLco ≥ 60、患者本人から文書で同意が得られている。HRCT

(high resolution computed tomograph) 上、間質性肺炎を有しない症例である。治療としては gefitinib を day1 より 1 日 1 回内服する。胸部放射線治療は Day15 より 1 回 2Gy, 1 日 1 回, 週 5 日, 計 30 回, 総線量 60Gy である。

②2002年9月—2003年12月に当院で gefitinib を投与した 134 例中 180 日以上投与した 15 例を対象に、患者背景、抗腫瘍効果および毒性を解析した。

C. 研究結果

①このプロトコルを院内での臨床試験審査委員会に提出し承認を得た。ただし、先ず共同研究施設である近畿大学での数症例での安全性を確認してから再度臨床試験審査委員会に提出することになっており、現在提出中である。② gefitinib 投与期間 180 日以上 vs 未満の患者背景を見ると男/女別では 2/13 vs 75/44 例 (p=0.0004) であった。組織型での腺癌/非腺癌ではそれぞれ 15/0 vs 81/38 例(p=0.006)であり、喫煙歴の有/無しでは 5/10 vs 79/40 例(p=0.0211)であった。上記の頻度にはいずれも有意差を認めたが、年齢、P

S、前化学療法の有無では有意差はなかった。180日以上投与群の奏効率は100%（15例）全例に認められた。その後腫瘍の増悪となるも gefitinib 投与継続している症例は2例であった。長期投与群では肺臓炎が認められなかった。180日未満群では肺臓炎は1例に grade 1、2例に grade2、8例に grade3、2例に grade5(死亡)を認めた。

D. 考察

① gefitinib と放射線治療を併用するに当たって先ず最初に gefitinib 単独で毒性をみることにより、肺臓炎の発生が無いことを確かめた後放射線治療を併用することは安全性を考慮した上での投与方法であると思われる。② gefitinib が長期に投与でき無かった症例には男性、非腺癌、有喫煙歴が多くみられたので、これらの対象に対しては慎重に①の研究を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

① gefitinib + 放射線治療の第 I / II 相試験を来年度も遂行していく。② 長期投与群では有意に女性、非喫煙者、腺癌が多かった。短期投与群では10例（8.4%）に grade3 以上の肺臓炎を認めたが、180日以上投与群では長期投与後に肺臓炎を認めた例は無かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

竹内広史、木村 剛、湯峯克也、中 宣敬、沖塩協一、川口知哉、安宅信二、小河原光正、高田 賢、河原正明：当院における Gefitinib(Iressa)長期投与の臨床的検討；日本肺癌学会関西支部会、2004.2.14

- 1 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. 2003 Oct;42(1):103-11
- 2 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.: Clin Lung Cancer ;4(4):224-8. 2003
- 3 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.
- 4 Yamamoto N, Fukuoka M, Negoro SI, 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.

- 5 Kawahara M: Screening for lung cancer. Current Opinion in Oncology .16 :141-145 2004
- 6 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: Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group: 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.: 22(2):254-61. 2004

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 薬物療法部長

研究要旨：III期 NSCLC に対する標準的治療が放射線化学療法であることについては異論はないと思う。しかし、進行 NSCLC に対する比較試験と比べて III 期 NSCLC に対する臨床試験は容易ではない。対象症例の選択もさることながら、至適化学療法レジメンとその投与量、放射線療法との実施タイミングなど、さまざまな問題をクリアしないと第 III 相試験を具体化することは困難である。III 期 NSCLC に対する放射線化学療法の生存期間中央値 (MST) からみた治療成績は、以前 15-16 カ月であったものが最近の報告では 20 カ月前後となり、治療期間、追跡期間とも長くなってきている。したがって、プロトコル違反をせず、良好なコンプライアンスで臨床試験を終えることは至難の業といえる。また、対象症例の heterogeneity のため、得られた成績が安定しないことも悩みの種といえよう。最初に 2 コース程度の化学療法を導入療法として実施し、その後放射線化学療法を行う米国の方式より、最初から放射線化学療法を実施したほうが治療成績の良いことを示唆する data が蓄積されつつある。

分担研究者 西條長宏
国立がんセンター中央病院
薬物療法部長

A. 研究目的, B. 研究方法

局所進行非小細胞がんに対する最近の治療戦略を critical review し独創的かつ効果的治療法確立のための臨床試験を提示する。J. Clin. Oncol., NEJM, Lancet, J. Natl. Cancer Inst. などインパクトファクターの高い雑誌および ASCO での発表内容を吟味することにより、治療戦略の流れ、方向性を認識する。その結果に基づき新しい臨床試験を具体化する。局所進行非小細胞がんに対し分子標的薬をどのように評価するかをも検討する。

C. 研究結果, D. 考察

切除不能 III 期非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準的治療は化学療法+放射線療法と考えられており、放射線療法は治療開始後できるだけ早期に化学療法と同時併用すると成績が向上すると報告されている。JCOG の III 期 NSCLC に対する放射線化学療法の成績を解析すると、生存期間 (中央値) は約 16 カ月、5 年生存率は

約 15% であり、対象となる症例の病期を考えると手術療法の治療成績より優れていることが示唆される。放射線治療の照射法別の解析では、加速多分割照射を行っても治療成績の向上はみられていない。また照射量は、根治を目指す場合には、化学療法を併用した場合でも 60Gy は必要と思われる。従来、放射線治療と同時に併用し得る化学療法レジメンは cisplatin (CDDP)+etoposide (VP-16) および CDDP+vindesine (VDS) とされてきた。III 期 NSCLC の治療成績向上のためには、1990 年代に開発された新しい抗癌剤 paxlitaxel (PTX)、docetaxel (DOC)、vinorelbine (VNR)、gemcitabine (GEM)、irinotecan (CPT-11) などをもどのように用いるかが重要な検討課題と思われる。

CALGB 9431 試験では、GEM、PTX、VNR のいずれかと CDDP の併用化学療法を実施後、同じ薬剤と放射線療法との同時併用を行い、将来の第 III 相試験の治療レジメンとして適切な治療法を検討している。導入化学療法として full dose の化学療法を 2 コース行う方式は CALGB 独特であり米国で広く用いられている。今回の戦略では、①導入化学療法の間 PD (増悪) と

なった症例がどの程度経験されるか（これによってこの比較試験のコンプライアンスが左右される）、②放射線化学療法の phase で化学療法に用いる抗癌剤の量を半減しているが、この投与量で果たして有効か否か、といった点が問題となる。すなわち新薬を含む併用化学療法を full dose の放射線療法と併用することは毒性が強すぎて無理である。結果はいずれのレジメンも安全性に優れ、奏効率、生存期間とも有意差を認めていない。また、本試験の生存期間（中央値）は17カ月と、他のCALGBの試験と比べて優れていたと報告している。

CALGBはこの後、①今回の戦略と同様の導入化学療法→同時放射線化学療法 vs ②同時放射線化学療法→化学療法の比較試験を行っており、その結果は2005年ASCO年次総会で報告される予定である。しかし、第III相試験で用いられている化学療法 [carboplatin (CBDCA) +PTX] は前回の検討には使用されておらず、何のための第II相比較試験であったのかが疑問視されている。

E. 結論

局所進行非小細胞がんの標準的治療は化学療法と放射線治療の併用でありできるだけ早い時期に同時併用することによって治療成績の向上することが知られている。新規抗がん剤を full dose 用いた同時併用は毒性のため困難な現状は変わらない。この毒性を如何に軽減するかが今後検討課題である。また分子標的治療薬をどのように併用するかは本研究班の main の課題でもあり現在検討が行われている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 川口剛史, 西條長宏. 分子標的治療 P254-260 「肺癌の最新医療」末外恵一, 西條長宏他編, 2003.
- 2) 楠本 茂, 西條長宏. 新しい分子標的治療, 臨床と研究, 80 : 1294-1298, 2003.
- 3) 山本 昇, 西條長宏. 新規抗癌剤 (イレッサ) の位置付け, 臨床医, 29 : 482-486, 2003.
- 4) 清水俊雄, 西條長宏. 3剤併用化学療法, 呼

吸器科, 3 : 223-227, 2003.

- 5) 清水俊雄, 西條長宏. がん化学療法の進歩, 19 : 9-15, 2003.
- 6) 清水俊雄, 西條長宏. 癌治療における有害反応判定規準, 61 : 937-942, 2003.
- 7) 長井俊治, 西條長宏. 化学療法の立場から, 癌の臨床, 49 : 11-14, 2003.
- 8) 軒原 浩, 西條長宏. がん分子標的治療薬の臨床的評価, がん分子標的治療, 1 : 32-37, 2003.
- 9) 藤本直子, 西條長宏. Clinical practice と clinical trial, Surgery frontier, 10 : 99-102, 2003.
- 10) 長井俊治, 西條長宏. 抗がん薬, 呼吸器疾患最新の治療 2004-2006, 86-90, 2003.
- 11) 加藤晃史, 西條長宏. 非小細胞肺癌に対する化学療法, Mook 肺癌の臨床, 187-197, 2003.
- 12) 今滝 修, 西條長宏. 分子標的治療の現状, Mook 肺癌の臨床, 281-289, 2003.
- 13) 楠本 茂, 西條長宏. 肺癌化学療法の基礎および臨床, ビクトルコア社, 臨床診療実践ガイドランス, 186-199, 2003.
- 14) 藤本直子, 大江裕一郎, 西條長宏. 国立がんセンター中央病院内科肺癌グループにおける外来化療, 282-289, 2003. 「QOL向上を目指した癌の外来化療マニュアル」
- 15) 山田一彦, 西條長宏. ゲフィチニブに対する臨床試験の現状と展望, 呼吸器科, 4 : 424-429, 2003.
- 16) 長井俊治, 西條長宏. トランスレーショナルスタディとは, 癌の臨床, 49 : 117-122, 2003.
- 17) 西條長宏, 加藤治文. 抗悪性腫瘍薬の現状と展望, Medico, 34 : 456-464, 2003.

別紙 4

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分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 杉浦 孝彦 愛知県立がんセンター 部長

研究要旨：上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤ゲフィチニブを用いた肺癌治療法の開発を目的として、ゲフィチニブ感受性を規定する因子について肺癌細胞株を用い検討した。その結果、EGFR ファミリーの発現や K-ras 変異とゲフィチニブ感受性との間に関連性は認められず、今後、遺伝子解析によるゲフィチニブ感受性因子の同定が重要課題と考えられた。

分担研究者 杉浦 孝彦
愛知県立がんセンター
部長

るための研究試料匿名化等の対策を講じている。

A. 研究目的

EGFR 阻害剤であるゲフィチニブはその有用性が高く評価されているが、感受性を規定する因子については不明である。本研究では、切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発を目的として、ゲフィチニブの肺癌細胞に対する効果について、EGFR ファミリーの発現レベルや ras 遺伝子変異との関連性について基礎的検討を行った。

B. 研究方法

肺癌細胞株 19 株を用い、EGFR ファミリーである EGFR、Her2、Her3、Her4 及び、EGFR の活性型であるリン酸化 form の発現レベルについては Western blot 法により、ゲフィチニブ感受性については MTT アッセイ法を用いて検討した。EGFR のシグナル伝達経路の下流に存在する K-ras 遺伝子の変異については direct sequence 法にて検出し、ゲフィチニブ感受性との関連性について検討した。肺癌の培養株の使用については、研究試料提供者の人権及び利益を十分に保護す

C. 研究結果

EGFR の発現レベルは、扁平上皮がんが一番高く、次いで腺がんと大細胞がんの順で、小細胞がんでは発現が低く Western blot 法にて検出不可であった。EGFR の活性型であるリン酸化 form の発現レベルも同様の傾向を示した。ゲフィチニブの肺癌細胞に対する増殖抑制効果の検討では、ゲフィチニブにより用量依存性の増殖抑制効果が認められた。肺癌の細胞株のゲフィチニブに対する IC50 値が臨床的到達可能濃度である $1\mu\text{M}$ 以下である細胞株は 19 株中 5 株であり、ゲフィチニブに高感受性を示す細胞株、中程度の感受性を示す細胞株、高濃度のゲフィチニブ以外では増殖抑制効果の得られない低感受性細胞株に分類された。ゲフィチニブ感受性と EGFR 発現量との関連性については、EGFR を高発現しているにもかかわらずゲフィチニブ低感受性を示す株、低発現であるのにゲフィチニブ高感受性を示す株等が存在し、EGFR 発現量とゲフィチニブ感受性の間に明らかな関連性は認められなかった。Her2、Her3、Her4 の発現とゲフィチニブ感受性との間に

も有意な関連性は見出せなかった。肺がんの主要な組織型である腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、小細胞がんとゲフィチニブ感受性の間には関連性は明らかではなかった。K-ras 遺伝子の変異は、腺がん細胞株 6 株中 4 株、大細胞がん細胞 3 株中 2 株、扁平上皮がん細胞株 6 株中 1 株、小細胞がん細胞株 4 株では変異なしの結果が得られたが、K-ras 変異とゲフィチニブ感受性との間にも明らかな関連性は認められなかった。

D. 考察

ゲフィチニブの日常臨床への導入後、日本ではすでに 1 年半以上経過しているが、未だゲフィチニブの感受性を規定する因子については明らかにされていない。肺がん細胞株を用いた基礎検討では、EGFR ファミリーの発現とゲフィチニブの感受性との間に関連性は認められず、K-ras 変異とゲフィチニブ感受性との間の関連性も明らかではなかった。本研究の結果から、肺がん細胞のゲフィチニブに対する感受性に関して、EGFR ファミリーである EGFR、Her2、Her3、Her4 の発現量や K-ras 変異からはゲフィチニブ感受性の予測は困難との結果が得られ、今後、遺伝子解析によるゲフィチニブ感受性因子の同定が重要課題と考えられた。

E. 結論

腫瘍増殖における EGFR シグナル伝達経路への個々の肺がん症例の依存度を知ることが治療においては重要であり、腫瘍の増殖が EGFR シグナル伝達経路に大きく依存している症例を特定する方法を確立することが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究では臨床応用のための基礎的検討として、肺がん細胞株を用いて検討を行ったため、患者さんの健康を損ねる危険はない。

G. 研究発表

1. Suzuki, T. Sugiura, T. et al., 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
2. Negoro, S. Takada, Y. Sugiura, T. Fukuoka, M. 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.
3. Yamamoto, N., Sugiura, T. et al., Randomised phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer, 90(1): 97-92. 2004.
4. Kubota, K., Sugiura, T. et al., Phase III Randomized Trial of Docetaxel Plus Cisplatin Versus vindesine Plus Cisplatin in Patients with Stage 4 Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol, 22: 254-261, 2004

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 高田佳木 兵庫県立成人病センター 部長

研究要旨:進行肺癌に対してはプラチナ製剤を中心とした併用化学療法が実施され、現在では、CPT11、Taxol、Taxotere、Vinorelbine、Gemcitabine といった新薬との併用療法が盛んに検討されつつあるが、未だ臨床的に満足できる成績は得られていない。そのため、プラチナ製剤以外の製剤による新しい併用化学療法の検討が必要と考えられる。近年の腫瘍生物学の発展に伴い、従来とは機序の異なる新規抗癌剤（分子標的治療剤）が開発されつつあり、そのなかで毒性が低く奏効率の高い薬剤としてゲフィチニブが注目されている。ゲフィチニブと抗癌剤の併用療法は安全性、効果ともに未知であることから併用第1相試験を行う。

分担研究者 高田佳木
兵庫県立成人病センター
部長

A. 研究目的

CPT-11はVDS+CDDP, CPT11+CDDP, CPTによる比較第Ⅲ相臨床試験¹⁾ではⅢ期では群間に有意な生存期間の延長は認めなかったが、Ⅳ期においてCPT-P、CPTともにVDS-Pに比べ生存期間の延長が認められたことから、CPT-11は非小細胞肺癌におけるキードラックとなりえることが示唆された。イリノテカンと従来の化学療法剤とは異なる作用機作を有し有効性が示唆されているゲフィチニブとの併用療法を検討することとした。主目的:最大耐用量、用量制限毒性を推定し、本併用療法の推奨投薬量を決定する。なお、この研究の倫理上の問題点の有無については施設の倫理委員会での許可を得た。

B. 研究方法

対象:化学療法未実施の非小細胞肺癌でⅢB期(根治的放射線治療不能例)、Ⅳ期、術後および放射線治療後再発症例(ただし原発巣または評価病変に放射線療法を行ったものは除く)。投与方法 ①CPT-11:21日間隔で第1日および第8日に各Levelの投薬量を250~500mLを点滴静脈内投薬する。②ゲフィチニブ:250mgを一日一回、経口投与する。ゲフィチニブを外来で処方するときは、原則として、1回の処方数量を1週間分とし、最大でも2週間分に限り、経過観察を十分行いながら慎重に投薬する。

増量計画 投薬量 Level

Level 0: CPT-11 60 mg/m² ゲフィチニブ 250 mg/day

Level 1: CPT-11 80 mg/m² ゲフィチニブ 250 mg/day

Level 2: CPT-11 100 mg/m² ゲフィチニブ 250 mg/day

予定症例数:各用量群3~6例、全用量レベル:12~24例(以下内訳) -RDレベル決定のための例数:6~18例とする。1日目と7、8、9日目に塩

酸イリノテカン、ゲフィチニブの血液中の濃度を測定するための採血を行う。

B. 研究結果

level 1:CPT 80mg/m²+iressa 250mg/dayでPR1例、SD2例、PD2例、NE1例。1例が下痢G4と発熱性好中球減少G4にてDLT、1例が下痢G3でDLT、1例が蕁麻疹G3でDLTと3例にDLTを認めたためlevel 0 CPT 60mg/m²にして研究を継続する。

D. 考察

CPTの薬物動態で5/6例でCPTの血中濃度が上昇しており、ゲフィチニブとの併用でCPT1.5倍程度の血中濃度上昇があるものと考えられる。この現象としてCYP3A4の阻害よりも薬物輸送のトランスポーターMRP2の方の阻害が影響している可能性がある。

E. 結論

Level 0での症例登録での安全性確認が必要。継続試験実施中

F. 健康危険情報

不確定。

G. 研究発表

最終結論に達していない。