

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 中川和彦 近畿大学腫瘍内科 助教授

研究要旨：切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対するマイトマイシン/ビンデシン/シスプラチンとイリノテカン/カルボプラチンとパクリタキセル/カルボプラチンと同時放射線治療の第Ⅲ相無作為化比較試験：WJTOG0105

分担研究者 中川和彦
近畿大学医学部
助教授

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。塩酸イリノテカンが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。そこで非営利財団法人西日本胸部臨床腫瘍研究機構（NPO-WJTOG）を実行母体として切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する CBDCA+ Paclitaxel 及び CBDCA+ CPT-11 と胸部放射線の同時併用療法の効果と安全性について MVP と胸部放射線の同時併用療法と比較検討した。

B. 研究方法

対象は根治的放射線治療が可能な未治療Ⅲ期非小細胞肺癌であり、CBDCA+ Paclitaxel 及び CBDCA+ CPT-11 と胸部放射線の同時併用療法の効果と安全性について MVP と胸部放射線の同時併用療法と比較検討した。Primary endpoint は延命効果（生存率、生存期間）とし、secondary endpoint は腫瘍縮小効果、毒性、time to progression、および再発形式（初再発

部位）とした。切除不能局所進行非小細胞肺癌に対し MVP 療法に放射線を同時に照射する群において、MST は 16.5 ヶ月、CBDCA+ Paclitaxel 及び CBDCA+ CPT-11 と胸部放射線の同時併用療法の MST を 20.5 ヶ月とし、対照群の試験群に対するハザード比の信頼区間の下限が 0.85 を超えるとき試験群は対照群に対して非劣性を証明できることとした。 $\alpha=0.025$ （片側）、 $\beta=0.2$ 、症例集積期間を 3 年、追跡期間を 3 年とし必要症例数を計算すると、各群 128 例となる。不適格例などを考慮して各群 150 例とした。

C. 研究結果

NPO-WJTOG36 参加施設により 2001 年 9 月より登録を開始、2004 年 3 月 31 日現在、284 症例の登録を得ている。集積のスピードは月 9.4 例であり予定の試験期間での症例集積が不可能と判断し症例集積期間を延長することとした。残り 170 症例を集積するために 17 ヶ月を要するため、1 年間の集積期間延長を求めることとした。本プロトコル治療の完遂率に関して調査する目的で、最初の 100 症例についてモニタリング調査を実施した。結果は WJTOG 効果安全性評価委員会において審議され、有害事象の発生頻度、程度に 3 群間に偏りが見られるものの、プロトコルを変更するには当たらないとの結論に達した。また、2002 年 12 月までに登録された 24 施設

128 例のうち、登録後治療開始前に試験を中止した 5 症例、検討会に参加できなかった 4 施設 17 症例、および患者死亡によりライナッゴグラフィがすでに廃棄されていた 2 症例を除く 104 症例について放射線治療の QC/QA の検討を実施した。解析対象症例 104 例中、no violation が 55 例 (53%)、minor violation 40 例 (38%)、major violation 9 例 (9%) という結果であった。

D. 考察

本試験は切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する本格的な臨床第 III 相比較試験であり、通常用量の化学放射線療法と週一回点滴静注法による低用量放射線化学療法の是非を問うものである。また、日本で開発された塩酸イリノテカンの放射線化学療法における臨床的意義、アメリカ合衆国にて頻用されている CBDCA+ Paclitaxel との比較という点でも重要である。十分なデータ管理の下、症例集積を速めて結論を導き出したい。

E. 結論

早期の症例集積とともに放射線治療の質の向上、全体としてのデータ管理の精度の向上が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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.* 51(3): 202-208, 2003
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): 224-228, 2003
3. Nakagawa, K., Tamura, T., Negoro, S., Yamamoto, N., Takeda, K., Swaisland, H., Nakatani, I., Hirose, M., Dong, R. P., Fukuoka, M. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann Oncol*, 14(6): 922-930, 2003
4. 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., 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
5. Yamamoto, N., Fukuoka, M., Negoro, S., Nakagawa, K., Saito, H., Takada, Y., Kudoh, S., Nakano, T., Katakami, N., Sugiura, T., Hoso, T., Ariyoshi, Y. Randomized phase II study of docetaxel / cisplatin versus docetaxel / irinotecan in advanced non-small cell lung cancer: a West Japanese Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer.*, 90(1): 87-92, 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 西脇 裕 国立がんセンター東病院 臨床検査部長

研究要旨

化学療法未治療の進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤の有効性などをプロスペクティブに検討した。奏効率は30%であり、有効と判断されるが、急性肺障害による治療関連死が10%に認められた。本試験では胸部レントゲンで明かな間質性肺炎または肺線維症を認める症例を除外したが、急性肺障害を回避することができなかつたので、新たな症例選択基準が必要である。

分担研究者 西脇 裕
国立がんセンター東病院
臨床検査部長

A. 研究目的

化学療法未治療の進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤療法の有効性を検討することを目的とした。Primary endpointは奏効率、Secondary endpointは生存期間、毒性、2nd-line chemotherapyの奏効率とした。

B. 研究方法

根治照射が不可能な臨床病期IIIBまたはIVの進行非小細胞肺癌の初回化学療法例で74歳以下、ECOGのPS 0-1、主要臓器機能が保たれている、病名告知を受けた本人より文書にて同意が得られた症例を対象とした。胸部レントゲンで明らかな間質性肺炎または肺線維症を認める症例は除外した。ゲフィチニブ250mgを1日1回投与した。治療開始後4週の時点で標的病変の長径和の縮小が10%以上、かつ治療開始8週の時点でPR導入が得られれば、ゲフィチニブによる治療を継続することとした。ゲフィチニブの治療を終了した場合、原則としてプラチナ製剤を含む併用化学療法を行うこととした。Simonのtwo-stage minimax designに従い、期待奏効率25%、閾値奏効率10%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ とすると、適格症例が22例の時点で中間

解析を行い、3例以上の奏効例があれば40例まで症例を登録し、40例中8例以上に奏効例がみられれば、有効と判断することとした。

C. 研究結果

2003年3月から11月までの間に42例が登録された。1例は貧血、1例は登録後IIIA期と判明したため不適格であった。患者背景は年齢中央値61歳（範囲44-74歳）、男性24例、女性16例、腺癌30例、扁平上皮癌3例、低分化癌7例、ECOGのPS 0が14例、PS 1が26例であった。腫瘍縮小効果はPR12例、SD17例、PD11例であり、奏効率は30%（95%信頼区間17-47%）であった。主な毒性は皮疹が45%、下痢が21%、肝機能障害が33%であった。急性肺障害（疑いも含む）は4例（10%）に認め、4例とも治療関連死となった。急性肺障害をきたした4例の内訳は男性3例、女性1例、喫煙者3例、非喫煙者1例、年齢は59-67歳、急性肺障害の発症はゲフィチニブ投与後第21、23、37、45日目に認めた。3例はゲフィチニブ投与中に急性肺障害が発症し、残り1例はゲフィチニブ投与中止後1週間で発症した。急性肺障害発症から死亡までの期間は8-51日であった。

D. 考察

プラチナ製剤投与後の再発非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤投与の奏効率は12-18%と報

告されている⁵⁾。今回の試験で進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の奏効率は30%であり有効と考えられた。しかし急性肺障害が10%の頻度で認められ、すべて治療関連死に至ったことは許容できない毒性である。ほとんどが化学療法後の再発例に対して投与されたゲフィチニブによる急性肺障害の頻度は、本邦で2-3%と報告されているが、今回はそれより高い頻度となった。本試験では胸部レントゲンで明らかな間質性肺炎または肺線維症のある症例は除外したが、この基準では急性肺障害を回避することができなかった。ゲフィチニブ単剤で長期の奏効が得られている症例もあり有効と考えられるが、急性肺障害のリスクを回避するための新たな症例選択基準が必要である。

E. 結論

進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の奏効率は30%であり有効と考えられるが、急性肺障害が10%に出現しており、現状では推奨されない治療法といえる。急性肺障害を回避するためのさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

本試験では胸部レントゲンで明かな間質性肺炎または肺線維症を認める症例を除外したが、4例(10%)に急性肺障害を認めて、4例共に治療関連死となった。

G. 研究発表

1. 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
2. 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

3. 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., Saijo, N. Phase I/II trial of weekly cisplatin, etoposide, and irinotecan chemotherapy for metastatic lung cancer: JCOG 9507. *Br J Cancer* 88: 808-813, 2003
4. 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: 19-24, 2003
5. Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J., Nishiwaki, Y., Vansteenkiste, J., Kudoh, S., Rischin, D., Eek, R., Horai, T., Noda K., Tanaka, I., Smit, E., Averbuch, S., Macleod, A., Feyereislova, A., Dong, R., 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: 2237-2246, 2003
6. Funai, K., Yokose, T., Ishii, G., Araki, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Nagai, K., Nishiwaki, Y., Ochiai, A. Clinico-pathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 27: 978-984, 2003
7. Ohe, Y., Ishizuka, N., Tamura, T., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Saijo, N. 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
8. 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
 9. 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* 42: 831-833, 2003
 10. Ohde, Y., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Takahashi, K., Suzuki, K., Takamochi, K., Yokose, T., Nishiwaki, Y. The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer* 42: 303-310, 2003
 11. Ohe, Y., Niho, S., Kakinuma, R., Kubota, K., Ohmatsu, H., Goto, K., Nokihara, H., Kunitoh, N., Saijo, N., Aono, H., Watanabe, K., Tango, M., Yokoyama, A., Nishiwaki, Y. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 15: 45-50, 2004
 12. Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Kaneko, M., Kusumoto, M., Yoshida, J., Nagai, K., Nishiwaki, Y., Kobayashi, T., Tsuchiya, R., Nishiyama, H., Matsui, E., Eguchi, K., Moriyama, N. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 28: 17-23, 2004
 13. 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* 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 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 根来俊一 大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科部長

研究要旨：進行再発非小細胞肺癌に対し、分子標的治療薬の一つであるゲフィチニブを投与した症例の効果と安全性について臨床的検討を行った。ゲフィチニブによる治療は、実地医療においても進行再発非小細胞肺癌に対して新しい有効な治療選択肢であることが示された。

分担研究者 根来俊一
大阪市立総合医療センター
臨床腫瘍科部長

A. 研究目的

進行再発非小細胞肺癌に対し、分子標的治療薬の一つであるゲフィチニブ²⁾を投与した症例の効果と安全性について臨床的検討を行った。

B. 研究方法

対象症例は、ゲフィチニブが市販された2002年8月以降に投与された103例の再発・進行非小細胞肺癌である。

ゲフィチニブの投与方法は、承認用量・用法の通りで、ゲフィチニブ250 mg/day/bodyを連日経口内服投与する方法で行った。

投与患者には、投与前に施設IRBの承認を得た説明文書を用いて説明し、文書で本人の同意を得て本剤を投与することとした。

C. 研究結果

2004年1月までに103例にゲフィチニブが投与された。その内訳は、男68例、女35例、年齢中央値63才（37～82）、喫煙歴は有りが52例、無しが51例、PSは、0が13例、1が68例、2が11例、3が10例、4が1例、組織型は、腺癌が71例、扁平上皮癌が26例、大細胞癌その他が6例、前化学療法は、無しが27例、有りが76例（うち52例がプラチナ製剤を含む化学療法の投与歴有り）であった。

腫瘍縮小効果は、103例中CRはなく、PR18例、SD例44例、PD33例、評価不能例8例で、奏効率は17%（95%信頼区間：10～25%）であった。患者背景因子別に腫瘍縮小効果を分析すると、腺癌、喫煙歴無しで有意に奏効率が高かった。また、有意差には至らなかったが、女性で奏効

率が高い傾向がみられた。治療後の副作用と腫瘍縮小効果との関連を分析したところ、皮疹出現症例で有意に奏効率が高かった。奏効症例における本剤投与開始から奏効までの期間をみると、80%の奏効症例が2週間以内に奏効しており、投与開始後5週間以内に全例奏効を認めた。

主たる副作用は、皮疹（71%）、下痢（34%）、肝機能障害（17%）で、Grade 3以上の重篤な副作用は、下痢（3%）、間質性肺炎（2%）、皮疹（1%）、全身倦怠感（1%）であった。間質性肺炎を来した2例中1例は、これによる呼吸不全で死亡された。死亡例は、男性、重喫煙者、P S3、大細胞癌であった。

生存期間に関しては、全103例における生存期間中央値は、7.2ヵ月であった。

D. 考察

進行再発非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ投与による腫瘍縮小効果は103例中PR18例で、奏効率は17%であった。これは、本剤の国際共同第II相治験における奏効率とほぼ同程度であったが、その試験における日本人の奏効率27.5%と比べると低いものであった。これは治験という均質な症例と異なり、日常診療における多彩な症例（例えば腫瘍の測定が困難な症例なども含まれている）が治療されているためと思われる。また、奏効した症例の背景因子としては、腺癌、喫煙歴無しがあげられ、これは市販後の様々な研究グループや各施設の報告と一致していた。奏効症例に皮疹併発例が有意に多いという現象については、奏効症例は長期に投与される傾向が高いため、単にそれに伴う皮疹出現の機会が高まることを反映したものに過ぎないという推測も成り立つが、本剤と類似のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤においても同様の結果が報告されており、本剤のもつ本質的な薬理作用に深く基因している可能性もありなお慎重な分析

が必要である。奏効症例における、治療開始から奏効までの期間が短いこと（80%の奏効例が2週間以内に奏効した）が本剤の特徴の一つと考えられる。

生存については、生存期間中央値7.2ヵ月は、上記国際共同治験における今回と同じ投与量群のそれ（7.6ヵ月）と比肩し得る成績が示された。副作用に関しては、皮疹、下痢、肝機能障害が主たるものであった。間質性肺炎が2例に認められ、内1例がこれによる呼吸不全で死亡（治療関連死1%）しており、慎重な症例選択が重要であると考えられた。

本剤の上記検討も踏まえて、本研究グループのテーマである切除不能3期非小細胞がんに対する標準的治療法とされている胸部放射線照射+抗がん化学療法に、さらにゲフィチニブを併用する方法が検討されることが期待される。

E. 結論

進行再発非小細胞肺癌に対するゲフィチニブによる治療は、実地医療においても新しい有効な治療選択肢であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Negoro, S., Masuda, N., Takada, Y., Sugiura, T., Kudoh, N., Katakami, N., Ariyoshi, Y., Ohashi, Y., Niitani, H., Fukuoka, M. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 88: 335-341, 2003.
- 2) Nakagawa, K., Tamura, T., Negoro, S., Kudoh, S., Yamamoto, N., Takeda, K., H. Swaisland., Nakatani, I., Hirose, M., R.-P. Dong., and Fukuoka, M. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Annals of Oncology* 14: 922-930, 2003.
- 3) Katakami, N., Sugiura, T., Nogami, T., Yamamoto, H., Negoro, S., Nakano, T., Okamoto, N., Takeda, Y., Kodama, K., Ariyoshi, Y. Combination chemotherapy

of gemcitabine and vinorelbine for patients in stage III B-IV non-small cell lung cancer: a phase II study of the West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 9908. *Lung Cancer* 43:93-100, 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 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が化学療法に奏効しなかった例に対して、Gefitinib 単剤による治療効果が有用であることから、未治療の局所進行非小細胞肺がん患者において Gefitinib と放射線療法の併用の効果が期待されているが、Gefitinib には間質性肺炎の発症が報告されており、現在その併用についての検討を目的として研究を行い、現在そのプロトコールが開始されている。

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

A. 研究目的

局所進行非小細胞肺がん患者に対する 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ある。

B. 研究方法

対象は、組織診または細胞診で非小細胞肺癌の確定診断が得られており、前治療のない臨床病期 III 期で、75 歳以下、PS0-1、発熱 < 38℃、一つ以上の測定可能病変 (RECIST 準拠) を有し、放射線照射野が片肺の 1/2 を越えない、主要臓器機能が保たれ、患者本人から文書で同意が得られている例である。化学療法は Gefitinib 250mg を第 1 日目より 1 日 1 回内服し、胸部放射線治療は第 15 日目より 1 日 1 回 2Gy で週 5 日、計 30 回総線量 60Gy とした。予定症例数は 28 例で、登録期間は 2003 年 6 月～2004 年 5 月の 1 年間とし、追跡期間 2 年とする。

(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ることとした。

C. 研究結果

2003 年 11 月から登録が開始されたが、肺毒性の出現について慎重に観察する必要があるため、当面は近畿大学医学部腫瘍内科でのみ登録し、

初期的な毒性を確認することとし、安全性が確認された段階で、参加各施設から登録するという手順となった。平成 16 年 2 月現在まだ 3 例の段階である。したがって、現時点では有効性や安全性の評価についてはできない。現在進行中の研究であり、確実な結果は今のところわからない状況である。

D. 考察

局所進行非小細胞肺がんにおける標準的治療は、放射線照射単独が従来からのものであったが、近年化学療法との同時併用が長期予後の改善に寄与していることが判明してきたが、併用による食道などへの毒性の増加が懸念されている。Gefitinib は既治療の再発例において有効性が確認されたが¹⁾、IV 期非小細胞肺がんにおける化学療法との同時併用では有用性の増加が見られなかった。しかし、未治療例における Gefitinib の有効性はまだ確認されてはいないが、十分な効果が期待されることあり、局所進行例において放射線照射との併用は有用性の向上が期待される。

E. 結論

局所進行非小細胞肺がん患者に対する Gefitinib (Iressa®) と胸部放射線同時併用療法の有用性についてはまだ確立されていないが、その効果が期待される。

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) Fukuoka M, Tano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JV, 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 RP, 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: 2237-46, 2003.

2. 学会発表

まだない。

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

平成 15 年度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
研究協力者 益田典幸 北里大学医学部内科学Ⅴ 教授

研究要旨：今年度は「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確認試験」の実施計画書が当院倫理審査委員会で承認され、患者登録の準備が整った。また、放射線治療の精度を高める目的で、呼吸同期治療システムの導入、治療計画装置の更新を行い、治療機器精度について外部監査を受けた。さらに、実地医療における進行期非小細胞がんに対する Gefitinib の効果・安全性について検討した。

分担研究者 早川和重
北里大学医学部
教授
研究協力者 益田典幸
北里大学
教授

A. 研究目的

今年度は「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確認試験」の実施計画書が当院倫理審査委員会で承認された。そこで、本臨床試験が安全に行われるために、放射線治療機器の精度管理の体制を整備すること、また、臨床例について Gefitinib の効果・安全性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

放射線治療の精度を高めるため、呼吸同期治療システムの導入と、線量管理のための放射線治療計画装置の更新を行った。

呼吸同期システムについては、治療計画 CT を用いて、同一呼吸位相における標的位置の再現性について検討した。また、呼気終末期の呼吸同期 CT 画像と、スパイロメータを用いた安静呼気終末期における呼吸停止時の CT 画像との標的位置の変動を比較した。

放射線治療線量の精度管理については、治療計画装置を用いて、不均質補正による線量誤差について検証した。また、ファントムを用いて計画投与線量と実測値との誤差を検証した。

さらに、再発進行非小細胞肺癌患者のうち、Gefitinib を投与された 112 例を対象として、Gefitinib の効果・安全性について検討した。対象例の内訳は、年齢 37～85 歳（平均 65.8 歳）、男性 75 例、女性 37 例で、組織型では腺癌 95 例（気管支肺胞上皮癌 4 例）、扁平上皮癌 9 例、大細胞癌 2 例、組織型不明 6 例であった。前治療歴では手術 23 例、化学療法 69 例、放射線治療 59 例であった。

C. 研究結果

呼吸同期による位置決め CT で、繰り返しスキャンによる血管影の位置変動は 1mm 以内であり、安静呼気終末期での呼吸停止時に対する呼吸同期スキャンの位置の変動は 2mm 以内であった。当院では平成 16 年度から、動態追跡装置を用いた呼吸同期照射も予定しているが、照射のタイミングは呼気終末期が最適と考えられた。

自施設では現在シスプラチン+ビノレルビ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。また、3次元放射線治療計画装置を用いることで、化学療法併用の際には、20Gy 照射される肺の体積の両肺全体に占める割合 V_{20} が 25%を超えないように計画している。最新の治療計画装置を用いて、計画標的体積 PTV への投与線量計算の際の肺不均質補正の有無による線量誤差について検討を行った結果、肺門・縦隔が PTV に含まれる局所進行がんでは、線量誤差は 5%以内であった。したがって、通常の治療では、不均質補正值は

用いずに、線量分布の誤差をつねに考慮しながら、治療を行っているが、現在まで重篤な有害事象発現例は認められていない。

一方、当院で Gefitinib を投与された進行非小細胞肺癌患者 112 例の中で、重篤な肺障害・間質性肺炎発症例は 3 例 (2.7%) で、うち 2 例は死亡した。前治療として放射線治療が行われていた 59 例には重篤な肺臓炎の発症は認められなかった。その他の有害事象としては、重度の皮疹 4 例、肝機能障害 4 例、胃腸障害 4 例、全身倦怠感 2 例であった。

D. 考察

化学放射線療法での重要な有害事象に放射線肺臓炎がある。したがって、Gefitinib によ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。そこで、まず Gefitinib と胸部放射線同時併用療法の安全性確認試験を行う予定である。また、併用による安全性を検討する場合には、放射線治療の投与線量の精度管理が非常に重要である。今回の検討では、通常の投与線量計算値と不均質補正值との誤差はわずかではあったが、治療にあたっては、つねに線量分布を考慮すべきと考えられた。また、当院では、前治療に放射線治療が行われていた Gefitinib 投与例に重篤な肺臓炎発症例は認められず、時間差をつけての投与は可能と考えられた。

E. 結論

III 期非小細胞がんの治療成績向上を目的とした分子標的薬剤 Gefitinib と放射線治療との併用療法の開発は重要な課題である。この併用療法の効果・安全性評価に関わる精度の高い臨床試験を推進していくためには放射線療法の品質保証システムの確立が不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Karasawa K, Sasaki T, Okawa T, Takahashi T, Hayakawa K, Ohizumi Y, Tamaki Y, Makino M, Kobayashi M, Shibayama C, Saitou T: Clinical investigation: Reliability and validity of

the Japanese version of quality of life radiation therapy instrument (QOL-RTI) for Japanese patients with head and neck malignancies. *The Journal of Oncology Management, J Oncol Manag.* 12(2):18-24, 2003.

- 2) Kitamoto Y, Nakayama Y, Matsuura M, Nakno T, Tsuchiya S, Saito R, Hayakawa K, Niibe H: Retrospective study of treatment results for limited-stage small-cell lung cancer in National Nishigunma Hospital. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 15(2):145-150, 2003.
 - 3) Ishikawa H, Hasegawa M, Tamaki Y, Hayakawa K, Akimoto T, Sakurai H, Mitsunashi N, Niibe H, Tamura M, Nakano T: Comparable outcomes of radiation therapy without high-dose methotrexate for patients with primary central nervous system lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 33(9):443-449, 2003.
 - 4) Hayakawa K: Radiation therapy in the treatment of lung cancer. *JMAJ* 46(12):537-541, 2003.
2. 学会発表
- 1) Onishi H, Nagata Y, Shirato H, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for patients with stage I non-small cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 241 cases of a Japanese multi-institutional study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57(2 suppl): S142, 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 松井 薫 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 部長

研究要旨:本研究班は切除不能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放射線治療とゲフィチニブ同時併用の臨床試験を行うものであるが、当初安全性確保のため近畿大学腫瘍内科のみで登録開始となったため現在当院ではまだ登録が開始されていない。このため今年度の関連研究としては(1)再発肺腺癌に対するゲフィチニブ単剤の有効性の検討、および(2) Paclitaxel 投与の際生じた急性過敏反応の発現に関する検討をおこなった。

分担研究者 松井 薫
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
部長

A. 研究目的

(1) 再発肺腺癌に対するゲフィチニブ単剤の第2相試験。これは前治療歴がある肺腺癌に対してゲフィチニブの有効性の再現性を検討し、高齢者における効果と安全性の確認を行う。(2) Paclitaxel 投与の際生じた急性過敏反応の発現に関する検討。Paclitaxel 投与における short premedication は conventional premedication と比較して、急性過敏反応の出現率が高いことが示されている。paclitaxel 使用の際、治療中断を余儀無くされるような過敏症の発現を抑えかつ外来治療でも可能な簡便に行えることを目的とした premedication を考え、prospective study を行った。

B. 研究方法

(1) においては再発肺腺癌症例対象のプロトコールおよび高齢者非小細胞肺癌初回治療例に対するプロトコールをそれぞれ作成している。

(2) についてはPS0-2の非小細胞肺癌例に対し、Carboplatin (AUC 5) plus

paclitaxel 175mg/m² 投与の premedication として12時間前に dexamethasone 8mg 内服、1時間前に dexamethasone 20mg div、30分前に ranitidine 100mg div と diphenhydramine (レスカルミン注) 50mg div を行う方法である。

倫理面への配慮:いずれのプロトコールについても、院内 IRB の承認を得ておこなっており、この研究に参加を拒否する権利が保証されまたプライバシーが厳重に保護されることを前提としており、このことは説明文書に明記されている。文書によるご本人の同意を必要としている。

C. 研究結果

(1) については症例集積中である。重複する対象者において JCOG Trial 及び治験がおこなわれる期間はそちらを優先するため、集積が進んでいない。

(2) について 22 例が登録され grade 2 以上の急性過敏反応は皮疹 1 例 (4.5%) のみであり、Grade 1 の急性過敏反応は、潮紅、31.8%、頻脈 4.5%、浮腫 4.5%、皮疹 9.1%、掻痒 9.1%、胸痛 9.1% で治療を中断するような重篤なものを認めなかった。当院における旧来の short premedication 法によ

る retrospective な検討では2コース目以後 grade 2以上の急性過敏反応が約35%認められた。Diphenhidramin はわが国では注射剤がなく内服で投与されている。今回海外では注射剤が使用されておりもっとも作用機序の近い塩酸ジフェンヒドラミン臭化カルシウムの静脈内投与をおこなったところ、急性過敏反応は顕著におさえられた。

また本レジメンは適度な鎮静効果をもち、患者の精神不安もやわらげることができた。

D. 考察

(2) について 22 例が登録され grade2 以上の急性過敏反応は1例(4.5%)のみで、治療を中断するような重篤なものを認めず。

また本レジメンは適度な鎮静効果をもち、患者の精神不安もやわらげることができた。

E. 結論

小細胞肺癌においては進展型においても多剤併用化学療法の効果認められており¹⁾、早期非小細胞肺癌についてはPDTの有効性が示され²⁾、非観血的治療による治癒の可能性が示されている。進行非小細胞肺癌における有効な治療を確立することは急務であると考えられる。

再発肺腺癌に対するゲフィチニブ単剤の効果、高齢者腺癌に対する初回ゲフィチニブの効果と安全性、PS3に対する初回ゲフィチニブの効果と安全性については症例集積が進んでおらず今回成績を報告できないが今後十分な検討が必要と考えている。Taxan 類は非小細胞肺癌に有効な薬剤であり^{3,4)}、安全かつ簡単に投与する方法を検討することは有意義であり、paclitaxel 投与における支持療法の本レジメンは有益であった。

F. 今年度発表論文

1. Sekine I., Nishiwaki Y., Noda K., Kudoh S., Fukuoka M., Mori K., Negoro S., Yokoyama A., Matsui K., Ohsaki Y.,

Nakano T., Saijyo N. Randomized phase II study of cisplatin, irinotecan and etoposide combinations administered weekly or every 4 weeks for extensive small-cell lung cancer (JCOG 9902-DI). Ann Oncol May;14(5):709-714, 2003.

2. Kato H., Fukukawa 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, Oct;42(1):103-111, 2003.

3. Kubota K., Watanabe K., Kunitoh H., Noda K., Ichinose Y., Katakami N., Sugiura T., Kawahara M., Yokoyama A., Yokota S., Yoneda S., Matsui K., Kudoh 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 22:254-261, 2004.

4. Yamamoto N., Fukuoka M., Negoro S., Nakagawa K., Saito H., Matsui K., Kawahara M., Senba H., Takada M., Kudoh S., Nakano T., Sugiura T., Hoso T., Ariyoshi Y., Randomized phase II study of docetaxel/cisplatin vs docetaxel/irinotecan in advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group Study (WJTOG 9803). Br J Cancer Jan 12;90(1):87-92, 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 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 森 清志 栃木県立がんセンター 医長

研究要旨：局所進行非小細胞癌（NSCLC）に対しては胸部放射線治療と同時併用可能な化学療法は限られているが、化学療法として、シスプラチン、ビノレルビンによる併用化学療法と同時胸部放射線治療が行われている。今後、分子標的薬との（ゲフィチニブ）併用治療も開発されていく。そこで今回、ビノレルビンとシスプラチン併用療法の有効性と安全性を検討する目的で未治療例進行 NSCLC 患者 45 例を対象に第 11 相試験を実施した。投与法はビノレルビン 25mg/m²（第 1、8 日）、シスプラチン 80mg/m²（第 1 日）を 3 週間隔で 2 コース以上投与し評価した。奏効率は 51.1% (23/45) (95%信頼区間：35.8~66.3%) であった。平均生存期間は 286 日で、1 年生存率は 44% であった。投与コース数の中央値は 2.8 コースであった。主な副作用は血液毒性であり、特にグレード 3 以上の好中球減少症が 84% に認められた。非血液学的副作用は軽微であり（グレード 2 以下）、主に悪心・嘔吐（62%）であった。以上、本試験併用療法は進行 NSCLC に対し、高い奏効率が得られ、安全性の面から、十分に認容性があり、有効な治療法であった。

分担研究者 森 清志
栃木県立がんセンター
医長

A. 研究目的

切除不能 III 期 NSCLC に対し、シスプラチン、ビノレルビンによる併用化学療法と同時胸部放射線治療をコントロール群としてシスプラチン、ビノレルビンによる併用化学療法後に胸部放射線治療とゲフィチニブ同時併用を比較する第 3 相試験が計画されている。そこで今回、切除不能進行 NSCLC 症例に対しビノレルビンおよび CDDP の併用化学療法（VP 療法）の安全性および有効性を検討した。Primary endpoint は奏効率と毒性とし、secondary point は生存期間中央値とする。

B. 研究方法

対象は 1999 年 8 月から 2001 年 10 月までに当院に入院した患者で組織診または細胞診により非小細胞肺癌と診断され、PS0-2 で、前治療のない、文書でインフォームドコンセントの得られた臨床病期 IV 期と切除不能および根治照射不能 III 期症例である。投与スケジュールは VNR25mg/m²（第 1、8 日）、CDDP80mg/m²（第 1 日）を 3 週間隔で投与した。2 コース以上の投与を目標とし、評価した。倫理面への配慮として研究実施に先立ち、プロトコル、被験者への説明文章および同意書を当院

の IRB に提出し、研究実施の審査を行い、承認を得た。また、中間解析および最終目標症例数については Simon の 2 段階での minimax design を用いて、設定した。中間解析（中間解析で奏効率 25% 以上の場合、最終目標症例数まで症例を集積する）では¹⁾、48.1% (13/27) の奏効率が得られたため、最終段階の 45 例まで症例を登録した。

C. 研究結果

平均年齢 61.2 歳、M/F:34/11、PS 0/1/2:11/32/2、III/IV:19/26 であった。

奏効率は、51.1% (23/45) (PR 2 3 例) であった。Time to progressive disease は 195 日で、平均生存期間は 286 日 (95%信頼区間：248~404 日) であった。1 年生存率は 44% であった。投与コース数は計 126 コースで平均 2.8 (1~4 コース) コースで、2 コース以上の投与完遂率は 96% (43/45) であった。3 週間隔で投与できたのは 85% (69/81) であった。Dose intensity (DI) について、実測 DI は各々 16.4mg/m²/週、24.7mg/m²/週であり、予測 DI に比べ各々 98%、93% とほぼ計画通りの投与量を投与できた。副作用はグレード 3 以上好中球減少 84%、血小板減少 2% 認められた。クレアチニン上昇 15.6% が認められたが、いずれも一過性の上昇であった。自他覚的副作用は、いずれもグレード 2 以下であり、嘔吐・嘔気は 77.8% であった。治療関連死はなかった。²⁾

D. 考察

VNR と CDDP の併用療法(VP 療法)は相乗効果を認めており、両薬剤の主な副作用が重複しないことより理想的な併用療法と考えられる。進行非小細胞肺癌を対象とした VP 療法は 4 週間隔、3 週間隔の投与法がある。前者においては第 15 日目の NVB 投与実施率が低く、DI を高める意味でも 3 週間隔の投与法がいくつかの施設で試みられている。奏効率は 51.1% (95%信頼区間 35.8~66.3%) と高い奏効率が得られた。抗がん剤の投与施行回数と DI について、VP 療法が 2 コース以上投与されたのは 96%(43/45)であった。3 週間隔で VP 療法が施行されたのは全コースで 85%であった。実施 DI は予測 DI に比べ各々 98%、93%と、ほぼ計画通りの投与量を投与できた。副作用については主に血液毒性であり、45 例中グレード 3 以上の白血球、好中球減少症各々 73%、84%と高頻度にみられた。しかし G-CSF の投与により、速やかに回復した。非血液毒性は軽度であり、グレード 3 以上の副作用はなかった。

E. 結論

進行非小細胞肺癌 45 例に対し、VNR25mg/m² (第 1、8 日)、CDDP80mg/m² (第 1 日) を 3 週間隔で投与する併用療法の第 II 相試験を施行した。奏効率は 51.1%で、主な副作用は好中球減少症であった。この併用療法は高い奏効率を示し、安全性の面から十分に認容性があり有効な治療法であった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

- 1) 森 清志, 神山由香理, 近藤哲郎, 富永慶悟. 進行非小細胞肺癌に対する Vinorelbine (Navelbine®) と Cisplatin 併用療法の第 II 相試験(中間報告). 癌と化学療法 29(3):405-410, 2002
- 2) 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

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 山本信之 静岡県立静岡がんセンター 部長

研究要旨：

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する Gefitinib と胸部放射線の同時併用療法の実行可能性に関する臨床試験を行った。2004 年 1 月までに 5 例が登録された。1 例で Grade3 の間質性肺炎が出現したものの、ステロイド療法で軽快した。Partial response は 3 例に見られている。28 例まで登録を継続する予定である。

分担研究者 山本信之
静岡県立静岡がんセンター
部長

A. 研究目的

局所進行 III 期非小細胞肺癌に対する Gefitinib（分子標的薬：EGF レセプターチロシンキナーゼ阻害剤と胸部放射線の同時併用療法の安全性・有効性を評価し実施可能性について検討した。Primary endpoint はイレッサ＋胸部放射線治療の完遂率。Secondary endpoints は、重篤な有害事象の発生頻度、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、増悪部位とした。

B. 研究方法

本臨床試験の開始にあたっては、参加各施設の倫理委員会の許可が必要である。また、本治験に下記の対象患者を登録する際には、患者本人に、本臨床試験の意義、参加することによる利益・不利益などを十分説明し、患者本人からの文書による同意が必要である。

対象は、腫瘍臓器機能が保たれた、切除不能で根治的胸部放射線治療が可能な臨床病期

III 期の非小細胞肺癌患者である。

治療方法は、まず Gefitinib250mg/日を 14 日服用し、胸部 X 線・CT などで、腫瘍の増悪および間質性肺炎のないことを確認してから、15 日目から胸部放射線を同時併用する。胸部放射線は 1 日 1 回 2Gy を 30 回合計 60Gy 照射する。照射野は、20Gy 以上照射される正常肺の体積が正常肺全体の 35%以下となるようにする。Dose Volume Histogram で評価できない場合には、照射野が X 線シミュレータ写真上片側肺の 1/2（右上葉または左上区原発の場合には 2/3）を越えないようにする。Gefitinib は、放射線照射後も腫瘍の増悪、重篤な毒性の出現、患者の服薬中止希望などがなければ、可能なかぎり内服を継続するものとする。

C. 研究結果

Gefitinib と胸部放射線の同時併用療法の完遂率（放射線治療日の 21 日（2/3）以上で Gefitinib が内服されている場合を完遂として）の閾値を 75%、期待値を 90%とし、 α エラー 0.1、 β エラー 0.2 とした場合、本試験に必要な症例数は 28 例となり、その内 24 例で完遂することが必要になる。

2003年7月から2004年1月までに5例の症例が登録された。全例非小細胞肺癌患者（腺がん3例、大細胞がん1例、分類不能1例）で、臨床病期 IIIA 3例、IIIB 2例であった。全身状態はいずれも良好で、performance status は0が4例、1が1例であった。1例は最初の Gefitinib 投与中に腫瘍が増悪し胸部放射線治療が行えなかったため、完遂率および毒性の評価から除外した。4例中1例で胸部放射線治療中に Grade3 の間質性肺炎が出現し、放射線治療を中止した。ステロイドパルス療法により間質性肺炎は速やかに軽快した。本症例では放射線治療中の Gefitinib の併用日数が17日であるため非完遂と判断した。残り3例中2例で Gefitinib と胸部放射線は予定通り施行可能であり、1例は放射線治療中の22日間で Gefitinib との併用が可能であった。そのため現時点での完遂率は3/4(75%)となる。

Grade3 以上の有害事象は、間質性肺炎 (Grade3: 1例)、GOT/GPT の上昇 (Grade3: 2例) である。腫瘍縮小率は、Partial Response 3例、Stable Disease 1例、Progressive Disease 1例で3/5(60%)であった。

D. 考察

1例 Grade3 間質性肺炎が出現したため、効果安全性評価委員会を開催して検討した。放射線照射前の肺野画像を詳細に評価するための胸部 CT を必須とし、Gefitinib の中止基準をより厳しくすることにより本試験の続行は可能性と判断した。改訂版のプロトコールが施設の倫理委員会で承認を得られた施設から、本試験を登録を受け付ける予定である。

E. 結論

現在のところ5例が登録されている。重篤な有害事象の発生がなければ28例まで登録を続行する予定である。

F. 健康危険情報

Grade3 の間質性肺炎発症、Grade3 の肝機能障害発症。いずれも Gefitinib による有害事象としては既知のものである。

G. 研究発表

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 横山 晶 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長

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、カルボ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 II 相試験が多施設共同で進行中である。

分担研究者 横山 晶
新潟県立がんセンター新潟病院
副院長

の死亡が 12 例以上の場合、試験を早期中止することとした。本試験は 5 施設の共同研究として行われている。

A. 研究目的

目的は、局所進行非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤を含む化学療法と同時放射線療法の有効性の検討であり、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ボ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 I 相試験の結果に基づいて第 II 相試験を計画した。

B. 研究方法

プライマリーエンドポイントは全生存期間、セカンダリーエンドポイントは奏効割合・有害事象発現割合である。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 にカルボプラチン(AUC=2)とパクリタキセル(50mg/m²)を併用して実施、引き続き、カルボプラチン(AUC=6)・パクリタキセル(70mg /m², day1,8,15)併用療法を 4 週毎に 2 コース以上追加する。予定登録数は 50 例、登録期間は 1 年、追跡期間は登録終了後 2 年、総研究期間 3 年間である。なお、有害反応のリスクを最小化するためにプロトコール作成にあたり患者選択規準・治療変更規準・併用療法・支持療法等について慎重に検討した。また、登録症例 20 例の時点で中間解析を行い 1 年未満

C. 研究結果

2003 年 1 月から 2004 年 3 月の期間に、36 例が登録されている。ここでは、2003 年 11 月までに治療された 26 例について検討する。

全例が適格で年齢中央値が 61 歳、PS は 0/1 が 9/14 例、組織型は腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌が 14/11/1 例、病期は IIIA/IIIB が 8/18 例であった。プロトコール実施状況は、プロトコール治療 ongoing 10 例、プロトコール治療終了 7 例、プロトコール治療中止 9 例で、中止理由は、PD5 例、同時併用療法が 8 週以上に延長したもの 2 例、追加化学療法の継続不可 2 例であった。治療関連死亡は認められない。

有害事象は、Grade3 の白血球減少、好中球減少がそれぞれ 38%、23%、Grade3 の貧血が 7%であったが、Grade4 の血液毒性はみられていない。非血液毒性も軽微であり、Grade3 以上の非血液毒性としては、食道炎、不整脈をそれぞれ 7%に認めたのみであった。

D. 考察

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・カルボ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、これまでのところ重篤な有害事象は認められず耐容性が高い治療法と考えられた。

まだ、試験継続中であるが、中間解析では早期中止基準をクリアできたために、50 例の症例集積を目標に試験を継続する。

パクリタキセル・カルボプラチンと放射線療法の同時併用法については、2002 年 ASCO で生存期間 16.1 ヶ月と良好な成績が報告されている (LAMP study)。

E. 結論

局所進行肺癌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・カルボプラチンと放射線療法の同時併用法について検討した。

本療法はまだ検討中であるが、今後、さらに分子標的治療薬との至適併用時期などについての検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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 渡辺古志郎 横浜市立市民病院 副院長

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 (イレッサ)]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）にイレッサを加えた治療の第一相試験を別々に実施する。

分担研究者 渡辺古志郎
横浜市立市民病院
副院長

1、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べ、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、胸部放射線治療単独より全身化学療法と胸部放射線治療の併用が、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 60 Gy/30fr/6w、cisplatin 80 mg/m² day 1 と vinorelbine 20 mg/m² days 1、

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ッサが、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ッサと同時胸部放射線療法、ならびにイレッサと化学療法 + 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。

3、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 年度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 CDDP+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)