

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福 岡 正 博

平成 17 (2005) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成 17 年 4 月 8 日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

住 所 〒589-8511
大阪狭山市大野東377-2

フリガナ フリガナ 福岡 正博
研究者 氏 名 福岡 正博
(所属機関) 近畿大学医学部



平成16年度厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究 (H16-がん臨床-012)

国庫補助金精算所要額 : 金 13,000,000 円也 (うち間接経費 0 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入すること)
7. 健康危険情報

- ・研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報 (国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源 (研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細) について記述すること。
- ・既に厚生労働省に通報した健康危険情報であっても、本研究報告書の提出の時点において健康危険情報に該当すると判断されるものについては記述すること。
- ・分担研究者、研究協力者の把握した情報・意見等についても主任研究者がとりまとめ、一括して総括研究報告書に記入すること。
- ・なお、交付基準額等決定通知の添付文書において、健康危険情報を把握した際には、一定の書式で速やかに厚生労働省健康危機管理官まで通報していただくよう協力をお願いしているため、本件とともに留意すること。

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成17（2005）年 3月

研究報告書目次

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. 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
————— 4
西條長宏
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
————— 6
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
————— 9
加藤治文
4. 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
————— 11
西脇裕
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
————— 13
森清志
6. 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に関する研究
————— 15
渡辺古志郎
7. 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に関する研究
————— 17
野田和正
8. 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に関する研究
————— 19
横山晶
9. 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に関する研究
————— 20
杉浦孝彦

10. 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に関する研究	21
根来俊一	
11. 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に関する研究	23
今村文生	
12. 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に関する研究	24
松井薫	
13. 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に関する研究	25
河原正明	
14. 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に関する研究	26
早川和重	
15. 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に関する研究	28
山本信之	
16. 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に関する研究	30
西村恭昌	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	32
IV. 研究成果の刊行物・別刷	41

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： 切除不能限局型進行Ⅲ期非小細胞肺癌の治療成績向上を目的とし、新しく開発された分子標的薬の上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ（イレッサ）を組み込んだ新しい治療法を考案し、その安全性を確認することとし、2つの方法を検討することとした。いずれも切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌を対象とし、試験1は胸部放射線治療とゲフィチニブの同時併用療法、試験2はシスプラチンとビノレルビンの併用化学療法後にゲフィチニブと胸部放射線照射のを実施する方法である。現在までの状況ではゲフィチニブと放射線治療の同時併用療法は9例実施、間質性肺障害（ILD）が2例に見られたが、現在も症例を追加中であり実施可能と考えている。試験2はJCOGの審査委員会の承認が得られ、現在まで国立がんセンター病院において4例が治療終了治療中である。この4例の安全性が確認できれば施設を拡大して38症例において安全性と効果を検討することになっている。これらの試験が終了すれば、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胸部放射線照射を併用する治療法（ゲフィチニブ群）とシスプラチンとビノレルビン併用化学療法と胸部放射線同時併用療法（標準治療群）の無作為化第Ⅲ相試験を実施する予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

西條長宏（国立がんセンター東病院）、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（新潟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）、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（独立行政法人近畿中央胸部疾患センター）、西村恭昌（近畿大学医学部）、根来俊一（兵庫県立成人病センター）、早川和重（北里大学）、山本信之（静岡県立静岡がんセンター）

A. 研究目的

肺癌の死亡数は悪性腫瘍死の第1位であり、毎年55,000人以上が肺癌で死亡している。肺癌全体の80%は進行肺癌であり、その治療成績は極めて不良である。近年、肺癌の中で80%以上を占める非小細胞肺癌（NSCLC）に有効性が認められる分子標的薬として上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤のゲフィチニブが開発され、標準的治療への導入に大きな期待がかけられている。本研究では、切除不能限局型Ⅲ期NSCLCの治療成績向上を目的とし、化学療法、胸部放射線治療（TRT）にゲフィチニブを組み込んだ新しい治療法を考案し、その安全性と効果を検討することとした。

B. 研究方法

ゲフィチニブは承認後に急性間質性肺障害（ILD）を発症することが明らかになり、また、ゲフィチニブと従来のプラチナ製剤を含む抗がん化学療法の同時併用では効果の増強が見られないことが明らかにされた。そこで、第Ⅲ相試験の前に、ゲフィチニブとTRTの併用療法、および化学療法後にゲフィチニブとTRTの併用を行う方法の認容性を検討する

2つの予備試験から実施することにした。

試験1：切除不能ⅢA/ⅢB期のNSCLCで全身状態良好（PS 0, 1）、75歳以下を対象とし、ゲフィチニブ250 mg/dayを2週間内服投与した後HRCTを撮影してILDの発現のないことを確認する。その後TRT 2 Gy/fr、1日1回を週5日で6週間（総量 60 Gy）を併用する。ゲフィチニブは毒性で継続が困難になるか腫瘍が増悪するまで継続することとした。プライマリーエンドポイントは、完遂率とした。60 GyのTRTが終了し、TRT治療日の21日以上ゲフィチニブが投与可能であった症例を完遂例とし、閾値完遂率を75%、期待完遂率90%として $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ とした場合、適格例28例が必要症例数となる。この場合28例中24例が完遂できれば閾値完遂率75%が棄却されるとした。その他に奏効率、生存率、無増悪期間、毒性などをセカンダリーエンドポイントとした。

試験2：切除不能ⅢA/ⅢB期のNSCLC（扁平上皮癌を除く）でPS 0, 1、20歳以上70歳以下を対象とし、シスプラチン80mg/m² Day 1、ビノレルビン25mg/m² Day 1、8を3週間隔で2サイクル投与した後（2サイクル開始後 22日目より）ゲフィチニブ250 mg/dayを2週間内服投与した後ILDの発現のないことを確認してからTRT 2 Gy/frを週5日で6週間（総量 60 Gy）併用する。この試験のプライマリーエンドポイントは、グレード2以上の肺臓炎を認めず治療を完遂できた割合とし、その閾値を55%、期待値を90%で $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ とした場合、必要症例数を37例で、登録期間1年6ヶ月、追跡期間1年6ヶ月とした。

これら2つの予備試験が終了し、ゲフィチニブとTRTの併用の安全性が確認された場合、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胸部放射線照射を併用する試験治療法（ゲフィチニブ群）とシスプラチンとビノレルビン併用化学療法にTRT同時併用療法（標準治療群）の無作為化第Ⅲ相試験を実施する予定である。

（倫理面への配慮）

本研究では、まずゲフィチニブと放射線治療との併

用試験（試験1）と併用化学療法後にゲフィチニブと放射線治療との併用を行う試験（試験2）でその安全性を十分検討した後にランダム化第Ⅲ相試験（試験3）を開始するよう配慮した。また、適切な症例選択規準、除外規準、治療中止規準を設け、個々の症例の安全性を確保するなど試験参加による不利益を最小限にする。ゲフィチニブによる早期の肺障害例を除外する目的でTRTとの併用開始前2週間のゲフィチニブ単独投与時期を設定し、さらにTRT開始前にHRCTで肺障害例を除くよう配慮した。さらに、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、以下の事項を遵守することとしている。(1)研究実施計画書（プロトコル）のIRB承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。(2)すべての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意思による同意を本人より文書で取得する。(3)データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を厳守する。(4)JCOGとの共同研究とし、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織して研究の第3者的監視を行う。さらに、ゲフィチニブによる生存期間の延長は確認されていないなどの新しい情報を逐次患者に説明するよう配慮した。

C. 研究結果

試験1は平成15年6月から施設IRBの承認を得、同年8月より症例の登録が開始された。これまで9例が登録され、2例が不適格例、1例がILDで中止となった。完遂された6例中5例に奏効が得られている。試験2は、JCOGのプロトコル審査委員会の承認を得、平成16年8月より症例の登録が開始された。最初の4例は国立がんセンター中央、および東病院から登録され、うち2例は治療中であるが重篤な副作用は見られていない。4例の安全性の評価が終了するのは平成17年5月であり、その後に分担研究者の施設に拡大して患者の登録を再開することとしている。

D. 考察

本研究においては、ゲフィチニブと放射線治療の併用により肺障害が高頻度に出現する可能性が危惧されたために極めて慎重な研究計画となった。その後、ゲフィチニブが腺癌、非喫煙者、女性において有効性が高いことが示され、選択基準が問題となった。また、2nd-lineのNSCLCにおける、プラセボを対照とした無作為比較試験（ISEL）でゲフィチニブによる延命効果が見られなかったこと、腫瘍組織のEGFR変異が有効性の予測に有用であることなどが示され、本研究の継続などに問題が投げかけられた。しかし、東洋人の腺癌にEGFRの変異例が多いこと、ISEL試験のサブセット解析において東洋人で有意な延命効果が見られたことから本試験を継続することが承認された。現時点では、試験1、試験2とも登録症例が少なく未だ安全性は確認できていないが、症例を追加し、平成17年度には第Ⅲ相試験への準備をすすめる予定である。

E. 結論

ゲフィチニブとTRTの併用（試験1）は、現時点で重篤な肺障害は見られておらず、完遂の可能性が高

いと思われる。シスプラチンとビンoreルビンの併用化学療法後にゲフィチニブとTRTを併用する方法（試験2）も未だ治療中を含めて4例の登録ではあるが、実施可能な方法と思われる。前臨床試験においてEGFR阻害剤と放射線治療の症例の強い相乗効果が認められており、この治療法は切除不能Ⅲ期NSCLCの新しい治療法として有効性が確認されるよう今後の展開が期待される。

F. 健康危険情報

本研究においては、急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症に特に注意を払うこと、ゲフィチニブ単独でもILDの危険性が約5%、死亡の危険性が約1%あり、これらの症例は、喫煙者、扁平上皮癌、男性、肺線維症など既存の肺病変を有する患者に多いことを患者に説明する。最初の4週間は入院またはそれに準じた管理が必要であること、一旦発症した場合には、直ちに副腎皮質ホルモンの投与を行うこと、ゲフィチニブには、そのほか下痢、肝障害、皮膚障害のあることを患者に説明するとともに、担当医は適切な管理を行うことを徹底している。シスプラチン、ビンoreルビンの化学療法では強い血液毒性、腎毒性、末梢神経障害、さらに放射線性食道炎などを患者に説明し、適切に対処するよう徹底している。

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 cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Study (WJTOG9803). *Br J Cancer* 90 87-92, 2004, 1
- ② 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: 173-174, 2004
- ③ Kurata, T., Tamura, K., Yamamoto, N., Nogami, T., Satoh, T., Kaneda, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung

cancer: Br J Cancer., 90: 2092-2096, 2004

- ④ Kaneda, H., Tamura, K., Kurata, T., Uejima, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Lung Cancer., 46: 247-254, 2004
- ⑤ Herbst, RS. Fukuoka, M. Baselga, J. Timeline:Gefitinib-a novel targeted approach to treating cancer: Nat Re Cancer., 4: 956-65, 2004.
- ⑥ Kakiuchi, S. Daigo, Y., Ishikawa, N., Furukawa, C., Tsunoda, T., Yano, S., Nakagawa, K., Tsuruo, T., Kohno, N., Fukuoka, M., Sone, S., Nakamura, Y. Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD1839). Hum Mol Genet 13: 3029-3043, 2004.
- ⑦ Sekine, I., Noda, K., Oshita, F., Yamada, K., Tanaka, M., Yamashita, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Sumi, M., Saijo, N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 95: 691-695, 2005.
- ⑧ Ohe, Y., Negoro, S., Matsui, K., Nakagawa, K., Sugiura, T., Takada, Y., Nishiwaki, Y., Yokota, S., Kawahara, M., Saijo, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2005 in press

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究要旨：分子標的治療薬の臨床試験は数多く展開されているものの第III相試験で有意な生存期間の延長を示しうる化合物は限定されている。少ないリソースを如何に有効利用し効率のよい成果を挙げるために必要な戦略として化合物毎に適切なPOP studyを開発することが必要と思われた。

A. 研究目的

分子標的治療薬は腫瘍細胞および腫瘍環境特異的な化合物に分類される。前者を用いた比較試験ではかなりの成果がえられ一部の薬剤は既に臨床で実地医療として用いられている。一方後者の場合、一部の例外を除き大半はnegative dataとなっている。各々の臨床試験成果を分析しIII期非小細胞がんに対する効率的臨床試験計画に対する提言を行う。

B. 研究方法

分子標的治療薬の非臨床・臨床評価は細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬の場合と異なるパラダイムが必要とされる。しかし、化合物の作用機序 (Seek & destroy→Target and control) およびスクリーニング法 (Random screening→Target based screening)、サロゲートエンドポイント (特になし→Target effect) 以外は通常の抗悪性腫瘍薬の評価と何ら変わらない。プライマリーエンドポイントは生存期間の延長である。分子標的治療薬のうち腫瘍環境の分子生物学的標的に対し選択的に作用する化合物は腫瘍縮小効果を示す可能性は少ない。従ってこれらの化合物は従来の治療法との併用で用いられることが多い。もちろん術後症例に対するアジュバント治療としてプラセボ群との比較試験の可能性も考えられる。本研究では今までに展開されてきた分子標的治療に関わる膨大な数の第III相臨床試験を化合物のカテゴリー別にレビューし、どのような標的を狙った化合物でpositiveあるいはnegative dataがえられているかについて検討する。又、negative dataについて何故そうなったかの理由を分析する。更に非臨床試験データの予測性についての問題点を検討する。

本研究はliterature reviewに基づくものため、倫理的配慮は必要ない。

C. 研究結果

現在比較試験により生存期間の延長が証明され実地医療で用いられている分子標的治療薬はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (エルロチニブ、ゲフィチニブ：ゲフィチニブの延命効果に関する明らかなpositiveデータはない。) イマチニブ、トラスツズマブ、リタキシマブ、ボルテゾミブなど腫瘍細胞自身に存在する分子標的に選択的に作用する化合物が主体である。腫瘍環境の分子標的に作用する薬剤として、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤 (マリマスタット、プリノマスタット、タノマスタット)、VEGFチロシンキナーゼ阻害剤な

ども検討されたものの進行大腸がんに対する抗VEGF抗体以外は全てnegative dataであった。

多くの第III相試験結果がnegative resultとなる理由として、①非臨床モデルの予測性が乏しく、ことに併用効果の予測性は極めて乏しいこと、②標的となる腫瘍が必要な分子標的を全く有しないか、あるいはあったとしても極めてlow levelであること、従って臨床試験の本当の標的となるpopulationのenrichmentが不適切なこと、③分子標的と考えているもの自身が腫瘍の増殖、浸潤、転移に必須でないこと、④分子標的治療薬自身が十分な抗腫瘍効果をもたないこと、⑤第I/II相、第II相試験後比較試験を行うことを決断するときの基準が不明確であるとともに不適切なこと、⑥臨床試験のデザイン自身が不適切なこと、などを挙げることができる。

従って、分子標的治療薬の臨床評価を適正に効率よく進めるためにはこれらの問題点の解決が必須である。

D. 考察

併用効果の予測性を高めるには、腫瘍毎に特異的な分子標的の同定とそれを再現性をもって定量的に検出する方法の開発が必須である。最近のゲフィチニブの臨床試験の結果にもみられるごとくpositive resultには真の標的を有するpopulationのenrichmentが必須である。そのpopulationを確実に同定できる臨床検査法の導入が必要と思われる。環境特異的分子標的に作用する薬剤が本当に延命効果を有する誰もが納得できるPOP studyの導入が可能か否かによると思われ、今後この分野の研究の更なる発展が必須と思われる。臨床試験を行う臨床医に課せられた重要な課題は適切なstudy designとdecision makingであり、これらを適切に行うためにはよくトレーニングを受けた臨床腫瘍専門医の養成が必要である。

E. 結論

分子標的治療薬の導入は治療手段のない進行がん患者に大きな福音をもたらしつつある。一方、数多くの臨床試験成績は必ずしも期待されたものといえない。また説明のしがたい臨床試験結果もみられる。今後優れた分子標的治療薬の臨床導入のために正確なProof of principle studyを非臨床・臨床の開発の過程で如何にとり込んで行くかが重要な課題と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Saijo, N. What are the reasons for negative phase III trials of molecular-target-based drugs? *Cancer Science* 95(10): 772-776, 2004
- 2) Sekine, I., Nokihara, H., Horiike, A., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in patients with unresectable squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 90: 1125-1128, 2004
- 3) Saijo, N., Horiike, A. Topoisomerase I inhibitors in small-cell lung cancer, *The Japanese experience*. *Oncology* 18(7)suppl 4: 11-16, 2004
- 4) Sekine, I., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat. Reviews* 30: 359-368, 2004
- 5) Takano, T., Ohe, Y., Kusumoto, M., Tateishi, U., Yamamoto, S., Nokihara, H., Yamamoto, N., Sekine, I., Kunitoh, H., Tamura, T., Kodama, T., Saijo, N. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45: 93-104, 2004
- 6) Minami, H., Ohe, Y., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y., Nokihara, H., Sekine, I., Saijo, N., Hanada, K., Ogata, H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J. Clin. Oncol.* 22(14): 2901-2908, 2004
- 7) Sekine, I., Noda, K., Oshita, F., Yamada, K., Tanaka, M., Yamashita, K., Nokihara, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Sumi, M., Saijo, N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 95(8): 691-695, 2004
- 8) Goto, K., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Matsumoto, H., Ohmatsu, H., Niho, S., Kodama, T., Shinkai, T., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yoshida, K., Sugiura, T., Matsui, K. and Saijo, N. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 91(4): 659-665, 2004
- 9) Saijo, N. Adjuvant lung cancer trials using UFT based chemotherapy. *Lung Cancer* 46: Suppl.1, 514-516, 2004
- 10) 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

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、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有効性確認試験 (JCOG0402)」を開始した。現在のところ4例が登録されているが問題となる有害事象は発現していない。

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、近年の化学療法は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¹⁻⁶⁾。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^{5, 6)}。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⁷⁻⁹⁾。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、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有効性確認試験 (JCOG0402)」を開始した。

B. 研究方法

局所進行非小細胞肺癌を対象にシスプラチン 80mg/m² day 1、ピノレルピン 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。

C. 研究結果

本プロトコルは2004年7月7日にJCOG臨床試験審査委員会承認され、国立がんセンター倫理審査委員会での承認後2004年10月1日より、国立がんセンター中央病院および東病院で登録が開始されている。2005年2月12日現在で、4例が登録されている。1例目は46才の男性で肺癌、T2N2M0の症例である。2005年1月27日で予定どおり治療を全て完遂しており、肺臓炎を含め問題となる毒性は出現していない。抗腫瘍効果はPRであった。2例目は67才の男性で非小細胞癌 (低分化癌)、T4N0M0と診断されている。外来で胸部放射線治療中、一過性にgrade 3 のGOT/GPT上昇が見られたためにイレッサを一時中止しているが胸部レントゲン上、間質性肺炎は認めていない。3例目は56才の男性で肺癌、T2N2M0の症例である。2005年2月8日より放射線治療が開始されているが、現在のところ問題となる毒性は認めていない。4例目は64才の女性で肺癌、T1N3M0の症例である。2コース目のCCDP+VNRが終了したところで、いまのところ大きな毒性は認めていない。

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、CP T-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^{5, 6)}。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⁷⁻⁹⁾。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極めて少なく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) Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Nokihara H, Kunitoh H, Saijo N, Aono H, Watanabe K, Tango M, Yokoyama A, 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.
- 2) Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Nishiwaki Y, Nokihara H, Sekine I, Saijo N, Hanada K, Ogata H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 22: 2901-2908, 2004.
- 3) Sekine I, Nokihara H, Horiike A, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin (254-S) and paclitaxel in

patients with unresectable squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 90: 1125-1128, 2004.

- 4) Sekine I, Noda K, Oshita F, Yamada K, Tanaka M, Yamashita K, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Sumi M, Saijo N. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 95: 691-695, 2004.
- 5) Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 9: 435-443, 2004
- 6) 中山 俊、大江裕一郎. III 期非小細胞肺癌の治療選択. *Lung Cancer Today* 2004 春号: 10-12, 2004.
- 7) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45: 93-104, 2004.
- 8) 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.
- 9) 高野利実、大江裕一郎. ゲフィチニブの臨床: EBM を求める今後の臨床試験. *現代医療* 36: 2089-2094, 2004

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2004年10月末までの約2年間に東京医科大学病院で Gefitinib を投与された178症例を対象に、臨床データを retrospective に解析した。性別は男性104例、女性74例。年齢は35歳～87歳。PSは、0-1:160例、2以上:18例。組織型は腺癌:134例、腺癌以外:44例。病期はⅡ期:1例、Ⅲ期:47例、Ⅳ期:79例、術後再発は51例。

【成績】 投与期間中の best response は CR:3例、PR:19例、SD:48例、PD:95例、NE:13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。

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。特に発症後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2004年10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178症例を対象に、臨床データを retrospective に解析した。性別は男性104例、女性74例。年齢は35歳～87歳(中央値:66歳)。PSは、0-1:160例、2以上:18例。組織型は腺癌:134例、腺癌以外:44例。病期はⅡ期:1例、Ⅲ期:47例、Ⅳ期:79例、術後再発は51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。

A. 研究結果

投与期間中の best response は CR:3例、PR:19例、SD:48例、PD:95例、NE:13例。当院の実地診療では奏効率:12.3%、病勢コントロール率:51.6%。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った。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6例、骨転移3例あった。いずれの症例も明らかな副作用の増強は認められなかった。脳照射症例で不可逆的な見当識障害を5例に認めており、本剤の関与を否定できない。なお、2004年4月に報告された Gefitinib の有効

性と EGFR 遺伝子突然変異の相関については、術後再発症例 51 例の検体を用いて解析した。非小細胞肺癌全体の 40%、女性の 50%、非喫煙者の 60%、腺癌 50% に遺伝子変異が認められた。遺伝子変異のある症例における Gefitinib の奏効率は 75%、遺伝子変異のないそれは 8% であった。

B. 考察

当院での Gefitinib の奏効率は 12.6%、病勢コントロール率は 51.5% 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ったが、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。Gefitinib の有効性と EGFR 遺伝子突然変異の相関については、他者の報告と差は認められなかった。

C. 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。

D. 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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Tada, H., Watanabe, Y., Wada, H., Tsuboi, M., Hamajima, N., Ohta, M. for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy, A Randomized Trial of Adjuvant

Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *New England J. of Medicine* 2004, 350(17):1713-1721

- 2) Kato, H., Nakamura, H., Tsuboi, M., Ikeda, N., Tsuchida, T., Kato, Y., Hirano, T., Treatment of Peripheral Early Stage Lung Cancer. *Ann. of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004, 10(1):1-3
- 3) Nakamura, H., Idiris, A., Kato, Y., Kato, H., An increase in the percentage of HLA-DR-positive peripheral leukocytes predicts a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung, *Oncology Reports* 11, 673-676, 2004
- 4) Tada, H., Tsuchiya, R., Ichinose, Y., Koike, T., Nishizawa, N., Nagai, K., Kato, H., Japan Clinical Oncology Group, A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004, 43(2):167-173
- 5) Nakamura, H., Saji, H., Ogata, A., Saijo, T., Okada, S., Kato, H., Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung Cancer* 2004, 44(1):61-68
- 6) Ikeda, N., Maeda, J., Yashima, K., Tsuboi, M., Kato, H., Akada, S., Okada, S., A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2004, 78(3):1011-6
- 7) Nakamura, H., Kato, Y., Kato, H., Outcome of surgery for small lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;9(5):378-82

2. 学会発表

- 1) Kato, H., New strategies for early detection of lung cancer, invited lecture, XV International Congress of Cytology, Santiago Chile (2004.4.15)
- 2) Kato, H., Treatment alternatives for early lung cancer, XIII world Congress for Bronchology and XIII world Congress for Bronchoesophagology, Barcelona (2004.6.21)
- 3) Kato, H., Adjuvant chemotherapy with UFT for resected NSCLC, IASLC Workshop, Yokohama (2004.10.26)

- 4) Kato, H., The postoperative adjuvant trials with UFT for p-stage I non-small cell lung cancer, ASCO-JSCO Joint Symposium, Kyoto (2004.10.29)
- 5) I-ELCAP Workshop, Intervention research, The 10th International Conference on Screening for Lung Cancer, New York (2004.4.24)
- 6) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese Clinical Trial: ongoing&closed, 17th annual meeting of General Thoracic Surgical Club, Arizona, USA (2004.3.11)
- 7) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese UFT Trials on Post-operative Adjuvant Therapy in Early Stage NSCLC, The 1st WJTOG International Symposium on Lung Cancer Clinical Trial, Nara, Japan (2004.4.30)
- 8) Tsuboi, M., Kato, H., Clinical issues from Japanese experiences with Gefinitib (Iressa), 2nd IASLC/ASCO/ESMO International Meeting: Molecular Targeted Therapies in Lung Cancer, Algarve, Portugal (2004.9.2)
- 9) Tsuboi, M., Kato, H., Japanese experiences :the postoperative adjuvant trials with UFT for p-stage I non-small cell lung, 9th Central European Lung Cancer Conference, Gdansk, Poland (2004.9.25)
- 10) Tsuboi, M., Kato, H., Adjuvant chemotherapy with UFT for BAC, Introduction of JCOG 0201 protocol, 1st ASCO/IASLC consensus meeting for BAC in NY, USA (2004.11.5)

F. 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。

その他、がんに対する標準的治療法の確立に関する研究
分担研究課題 局所型進行非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の開発

分担研究者 西脇 裕 国立がんセンター東病院・部長

研究要旨：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30%、1年生存率55%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ったため、新たな症例選択基準が必要である。

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。なお、本試験は院内の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2003年3月から11月までに42例が登録された。1例は貧血、1例はIIIA期と登録後に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。現在、ゲフィチニブ投与継続例は5例（投与期間11-18ヶ月）であるが、ゲフィチニブ投与を終了した35例中27例に2次化学療法が施行された。2次化学療法の奏効率は33%（PR:9, SD:11, PD:7）であった。症例毎にゲフィチニブと2次化学療法の腫瘍縮小効果を比較すると、ゲフィチニブ奏効例での2次化学療法の奏効率は17%（1/6）、ゲフィチニブ無効例での2次化学療法の奏効率は38%（8/21）であったが、症例数が少なく、有意差を認めなかった。観察期間中央値14ヶ月で50%生存期間、1

年生存率は各々14.7ヶ月、55%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。急性肺障害は4例（10%）に認め、4例とも治療関連死した。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。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30%、1年生存率55%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は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。

G. 研究発表

1. 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.

2. 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.
3. Yoshikawa, T., Aoyagi, Y., Kodama, K., Kamijo, T., Yonou, H., Yokose, T., Ishii, G., Oda, T., Takamochi, K., Nagai, K., Nishiwaki, Y., Shimizu, N., Ochiai, A. Topographical distribution of allelic loss in individual lung adenocarcinomas with lymph node metastases. *Modern Pathology* 17: 204-213, 2004.
4. Niho, S., Ohe, Y., Goto, K., Ohmatsu, H., Matsumoto, T., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y. Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34: 69-73, 2004.
5. Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y. High body mass index correlates with increased risk of venous irritation by vinorelbine infusion. *Jpn J Clin Oncol* 34: 206-9, 2004.
6. Takamochi, K., Yoshida, J., Nishinura, M., Yokose, T., Sasaki, S., Nishiwaki, Y., Suzuki, K., Nagai, K. Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:877-83, 2004.
7. Minami, H., Ohe, Y., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., Nishiwaki, Y., Nokihara, H., Sekine, I., Saijo, N., Hanada, K., Ogata, H. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 22: 2901-2908, 2004.
8. Goto, K., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Kakinuma, R., Kubota, K., Matsumoto, T., Ohmatsu, H., Niho, S., Kodama, T., Shinkai, T., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, N., Yamamoto, N., Nokihara, H., Yoshida, K., Sugiura, T., Matsui, K., Saijo, N. Multi-institutional phase II trial of irinotecan, cisplatin, and etoposide for sensitive relapsed small-cell lung cancer. *Brit J Cancer* 91: 659-665, 2004.
9. Kim, YH., Ishii, G., Goto, K., Nagai, K., Tsuta, K., Shiono, S., Nitadori, J., Kodama, T., Nishiwaki, Y., Ochiai, A. Dominant papillary subtype is a significant predictor of the response to gefitinib in adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 10: 7311-7317, 2004.

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
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 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

分担研究者 森清志・栃木県立がんセンター・医長

研究要旨：切除不能限局型進行非小細胞肺癌（切除不能LD-NSCLC）に対し、放射線治療と化学療法の同時併用療法が生存期間を延長することが明らかにされたが、未だ満足できるものではなく、より優れた治療法の開発が望まれている。放射線化学療法に分子標的薬イレッサを併用することにより、切除不能LD-NSCLCの予後改善が期待される。この研究の前段階として、今年度は放射線化学療法を行う際の併用化学療法としてのシスプラチン+ビノレルビン（DDP+VNR）の有効性と安全性について検討した。

A. 研究目的

切除不能進行非小細胞肺癌症例においてDDP+VNRの併用化学療法（VP療法）を行い、安全性および有効性を検討し、生存期間についても検討する。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

1. 対象：

対象は以下の選択基準を満たすものである。

- 組織診または細胞診によって非小細胞肺癌と診断された症例
- 切除不能 III, IV 期の症例
- 測定可能病変を有する症例
- 前治療のない症例
- 一般状態 Performance Status (PS) が 0-2 の症例
- 試験開始日より 3ヵ月以上生存すると予想される症例
- 主要臓器の機能が保持されている症例
- 原則として、年齢 15 歳以上 75 歳未満で入院患者を対象とする
- 文章にてインフォームドコンセントが得られた症例

2. 方法：

<抗癌剤>

ビノレルビン（VNR）は25mg/m²を生理食塩水20mlに希釈し、静脈内投与する（day 1, 8）。

シスプラチン80mg/m²の原液を30分かけて点滴静注する。3週間隔で、2コース以上投与する。

<倫理面への配慮>

① 中間解析と目標例数

無効な場合に早期に中止するSimon の2段階（中間段階、最終段階）minimax design に従い実施する。中間目標例数24例が評価できる時点で（中間段階）、試験の中止継続を検討する。継続と判断された場合は、最終目標例数45症例まで集積する（最終段階）。なお、中間および最終目標症例数は、閾値奏効率 $P_0=0.20$ 、期待総効率 $P_1=0.40$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ とし設定した。

- ② 研究実施に先立ち、当院の治験審査委員会は研究実施計画書、被験者への説明文書および同意文章の見

本の記載内容に基づき、治験実施の適否に関して審査を行う。

- ③ 文章にて説明を行い同意取得する。

C. 研究結果：対象症例は45例で平均年齢61.2歳、MF：34/11、III/IV：19/26、PS 0/1/2：11/32/2であった。計126コースが施行され、平均2.8コース（1~4）であった。2コース以上投与された症例は43例であった。2コース未満の症例が2例認められ、その治療中止理由はDDPによる腎機能障害1例、患者拒否1例であった。2コース以上の投与完遂率は96%（43/45）であった。次コースの投与実施間隔は1コースのみの2例を除き予定通り3週間隔で投与できたのは計85%（69/81）であった。奏効率は51.1%（95%信頼区間；35.8-66.3%）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。副作用はgrade 3以上好中球減少84%、血小板減少2%みられた。自覚的副作用としては、いずれもグレード2以下であり、嘔吐・嘔気77.8%（35/45）、吃逆33.3%（15/45）便秘40%（18/45）、発赤・発疹31.1%（14/45）、静脈炎・血管痛26.7%（12/45）などであった。いずれの副作用は対症療法により、消失または軽快した。治療関連死はなかった。

D. 考察：VNRとDDP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週間隔の投与方法がある。前者においては第15日目のVNR投与実施率が低く、DIを高める意味でも3週間隔の投与方法がいくつかの施設で試みられ良好な成績が得られている。副作用については主に血液毒性であり、特に好中球減少症であった。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³⁾。

E. 結論：進行非小細胞肺癌45例に対し、VNR25mg/m²（第1、8日）、DDP80mg/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³⁾。

G. 研究発表

1. 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). *Annals of Oncology* 14: 709-714, 2003
2. Mori K., Kondo T., Kamiyama Y., 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
3. 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
4. Matsuguma H., Nakahara R., Anraku M., Kondo T., Tsuura Y., Kamiyama Y., Mori K., Yokoi K. Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 25: 1102-1106, 2004
5. Kano Y., Akutsu M., Tsunoda S., Izumi T., Mori K., Fujii H., Yazawa Y., Mano H., Furukawa Y. Schedule-dependent synergism and antagonism between pemetrexed and paclitaxel in human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 54:505-513, 2004

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 渡辺古志郎・横浜市立市民病院・病院長

研究の概要

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。

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

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対し、従来は放射線単独療法が標準的治療であった。しかし最近の複数の無作為比較試験では、放射線と化学療法の合併療法が放射線療法単独に比べ、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。

B. 申請者がこの研究に関連して現在までに行った研究状況

平成 16 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-9901DI) 研究代表者: 渡辺古志郎

本研究は、レベル 1 (CDDP 60mg/m² day 1, Docetaxel 40 mg/m² day 1) の 3 例が問題なくクリアされ、レベル 2 (CDDP 60mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) に 6 例を登録した。レベル 2 の 1 例に Gr4 の間質性肺炎が出現し、治療終了 2 カ月後に呼吸不全で死亡したため、より安全性を重視したプロトコールの改訂を行い、レベル 2 に 3 例ほど追加したため、レベル 2 は計 6 例となった。しかし TRD 症例以外の毒性は tolerable であり、レベル 3 へ移行した。現在レベル 3 (CDDP 60mg/m², Docetaxel 60 mg/m²) の 2 例目が終了し、10 例中 9 例に PR を認めている。

B. 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する carboplatin+paclitaxel 併用化学療法と胸部放射線療法同時併用の第 II 相試験 (自主研究)

本研究は、新潟県立がんセンターを事務局とする多施設共同の自主研究 (Non-JCOG trial) である。第一相試験で至適投与量は CBDCA AUC 2, paclitaxel 50 mg/m², days 1, 8, 22, 29 と決定され、抗腫瘍効果は奏効率 75%、生存期間中央値 14 ヶ月、1 年生存率 62% と良好であった。この結果を受けて、現在第二相試験が進行中である。

C. 研究計画・方法及び倫理面への配慮

a. イレッサと放射線治療の第二相試験 (MF 研究)

治療はイレッサ 250 mg/day を連日投与し、胸部放射線治療 (60 Gy/30 fr/6w) と同時併用する。70 歳以下で PS: 0-1 の III 期非小細胞肺癌を対象とし、多施設共同研究で約 45 例程度を登録する。静岡県立がんセンターが研究事務局である。当院も現在まで 3 例の登録を行った。しか