

し、その内の 1 例はイレッサ開始後まもなく間質性肺炎が発現し試験治療中止となっている。

b, イレッサと化学療法 (cisplatin+vinorelbine) と同時胸部放射線治療の第一相試験

Cisplatin 80 mg/m² day 1 と vinorelbine 20 mg/m² days 1, 8 および day 2 より胸部放射線治療 (60 Gy/30 fr/6w) を行う。イレッサについては投与期間に関する『期間延長試験』とし、250 mg/day を days 1-14 (level 1)、days 1-28 (level 2)、days 1 から PD まで (level 3) の三段階で投与する。国立がんセンターの大江先生がプロトコールを作成した。当院は前項 a の試験へ参加したため、本試験の登録は行っていない。

尚、いずれの研究においても、倫理面への配慮については、新 GCP とヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則を厳守し、プロトコールの作成が行われた。

分担研究者 別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

1, Ohe Y, Watanabe K et al. 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 et al. 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, Okamoto H, Watanabe K et al. A combination chemotherapy of carboplatin and irinotecan in elderly patients with small cell lung cancer. Proceedings of Am Soc Clin Oncol 22:666, 2004 (abstr).

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 局所進行非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチンとピノレルビンの化学療法2コース後にゲフィチニブと胸部放射線照射を同時併用する治療法についての安全性確認試験の試験実施計画書を作成した。これに先立ち、ゲフィチニブ投与後に胸部放射線照射を併用する治療法についての安全性確認試験が行われており、重篤な肺毒性は生じなかったものの、さらに安全性を確認するようにプロトコルを改訂して試験を実施中である。今回は、それを基にして、ほぼ同じ適格条件の局所進行非小細胞肺癌患者を対象に、予後を改善することを目的として臨床試験実施計画書を作成したものである。

A. 研究目的

局所進行非小細胞肺癌患者を対象にシスプラチン、ピノレルビンによる化学療法後に胸部放射線治療とゲフィチニブを同時併用することの安全性および有効性を確認する。

B. 研究方法

現在局所進行非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブと胸部放射線治療の安全性と有効性を評価する安全性確認試験が施行中であるが、その結果安全性が確認されることにより、引き続いて同一適格規準を満たす患者を対象として、シスプラチンとピノレルビンの化学療法2コース後にゲフィチニブと胸部放射線照射を同時併用する治療法についての安全性確認試験の試験実施計画書を作成する。

（倫理面への配慮）標準的治療と成績、本臨床試験（ゲフィチニブと胸部放射線照射の同時併用療法）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た。化学療法の施行、ゲフィチニブの服用、胸部放射線照射に関して、種々の規準を設けて安全性に配慮した。

C. 研究結果

対象は、ゲフィチニブ+胸部放射線照射療法と同じく、組織診または細胞診で非小細胞肺癌（扁平上皮がんを除く）の確定診断が得られている未治療の臨床病期Ⅲ期で、20～70歳、ECOG-PSが0～1、測定可能病変を有し、種々の放射線治療の規準を満たし、主要臓器機能が保たれており、試験参加について患者本人から文書で同意が得られているものである。種々の除外規準を設定した。

試験治療は、まずシスプラチン80mg/m²;day1とピノレルビン25mg/m²;days1, 8による併用化学療法を3週間隔で2コース施行し、2コース目の化学療法開始後22日目からゲフィチニブを朝食後1日1回250mgの内服を開始し、これを1年間継続する。放射線治療はゲフィチニブ内服開始後第15日目から開始し、1回2Gyを1日1回、週5日で計30回、総線量60Gyを42日間

で施行する。

化学療法、ゲフィチニブの内服治療および胸部放射線治療は原則として入院で実施する。

放射線照射は6MV以上のX線発生装置で行い、SSD (Source Surface Distance) またはSAD (Source Axis Distance) が100cm以上のものを用い、綿密な照射範囲の決定と線量分布計算を行うこととした。

主要評価項目は安全性（Grade2以上の肺炎を認めずに治療完遂できた割合）で、副次的評価項目は1年生存率、奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とする。

今回の研究では、これに先立つゲフィチニブと胸部放射線同時併用療法の安全性確認試験が実施中であり、また今回の試験では先に国立がんセンター中央病院と東病院で先行実施されることとなっている。したがってそれ以外の施設からの登録はまだなされていない。今年度においては、ゲフィチニブと胸部放射線同時併用療法の結果を基にして、標準化学療法を2コース施行後にゲフィチニブと胸部放射線同時併用療法を施行する安全性確認試験の試験実施計画書の作成ならびに説明文書の作成に力点が置かれたものである。

D. 考察

放射線治療の適応とならないⅢB期およびⅣ期の非小細胞肺癌の症例を対象としてわが国で実施された大規模な市販後臨床試験（FACS研究）において、シスプラチン80mg/m²;day1、ピノレルビン25mg/m²;day1, 8の3週毎の治療法に150例が割り付けられ、Grade 3以上の白血球減少が64%、Grade 3以上の好中球減少が87%、発熱性好中球減少が20%に認められたが、奏効率は33%、生存期間中央値は11.4ヵ月であり、コントロール群であるシスプラチン+イリノテカンに対する非劣性は証明されなかった。

シスプラチン+ピノレルビンによる併用化学療法は胸部放射線治療との同時併用療法が可能であることから、局所進行非小細胞肺癌に対して最も有望な標準的治療の一つと考えられる。

ゲフィチニブはEGF レセプターのチロシンキナーゼ阻害剤

であり、既治療（シスプラチンを含む化学療法既往）の非小細胞肺癌を対象とした第Ⅱ相試験で日本人に対しては奏効率27.5%と報告されている。2nd-line治療での有効性から、初回治療において他の治療と併用することの有効性検討を目的として、本試験治療レジメンではゲフィチニブを用いることとした。ゲフィチニブの腺がんに対する奏効率は26%、扁平上皮がんに対する奏効率は7%、女性の奏効率は34%、男性の奏効率は12%であり、腺がんおよび女性に対する奏効率が高い傾向にある。一方、ゲフィチニブと胸部放射線治療の併用療法では、ゲフィチニブによりまれに肺臓炎発症がみられることから、放射線治療の併用により肺毒性が増強されることが最も危惧されている。このため、本試験ではゲフィチニブにより肺毒性が生じる症例に、放射線肺臓炎が重複することをできるだけ避ける目的で、ゲフィチニブ投与開始から胸部放射線治療開始まで2週間の間隔をとることとした。

E. 結論

本試験においてシスプラチン+ビノレルビンによる併用化学療法後にゲフィチニブと同時胸部放射線治療を追加併用するレジメンの安全性および有効性が確認された場合は、第Ⅲ相試験を実施する予定である。

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

なし

2. 学会発表

なし

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

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 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 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。昨年度から、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相試験を多施設共同で行い、今年度で症例登録が終了し、追跡調査中である。

A. 研究目的

研究目的は、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併用放射線療法の有効性の検討である。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)を放射線と同時併用、引き続き、カルボプラチン(AUC=6, day 1)・パクリタキセル(70mg/m², day 1, 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、プロトコル作成に当たり患者選択規準・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1施設の共同研究として行っている。

C. 研究結果

2003年1月から2004年9月の期間に、52例が登録された。うち1例がIIIB期かつPS=2で不適格であり、51例が適格であった。年齢中央値が62歳、PSは0/1が25/26例、組織型は腺癌/扁平上皮癌/その他が21/27/3例、病期はIIIA/IIIBが21/30例であった。プロトコル治療実施状況は、2004年10月現在でongoingが11例、プロトコル治療終了が40例である。以下、プロトコル治療を終了している40例のうちデータ未回収の3例を除く37例についての結果である。完遂は24例、プロトコル治療中止が12例(原病の悪化6例、有害事象に

よる中止6例)、未実施が1例である。37例中32例(86.5%)で予定線量の60Gyが実施された。追加化学療法は29例(1コース3例、2コース25例、3コース1例)に行われた。治療関連死亡は認められていない。有害事象はGrade3の白血球減少、好中球減少がそれぞれ、42%、28%であったが、Grade4の血液毒性はみられていない。Grade3以上の非血液毒性としては、食道炎5.5%、感染3%に認めたのみであった。抗腫瘍効果ではPRが治療を実施した36例中25例(奏効割合69.4%)に認められている。

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ているが、現時点で重篤な有害事象は認められず、耐受性が高い治療法と考えられる。

なお、本併用療法と放射線の同時併用法は、2002年ASCOでも生存期間が16.1ヶ月と良好な成績が報告されている(LAMP study)。

中間解析で試験早期中止基準をクリアできたため、症例登録を継続し、計52例が登録された(50例に到達した時点で2例が同意を取得済みであった)。今後、全登録例のデータを回収し、生存・再発様式に関する成績も含めて最終解析を予定している。

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の同時併用法について検討した。

本療法はまだ検討中の段階であるが、耐受性が高く、今後、分子標的治療薬との併用の可能性も期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (英文)

なし

研究要旨：上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤であるゲフィチニブの感受性を規定する因子として報告されているEGFR遺伝子変異について検討した。EGFR遺伝子変異とゲフィチニブ感受性との間で強い関連性が認められ、遺伝子変異の解析によるゲフィチニブ感受性の予測が可能であることが示唆された。

A 研究目的

最近EGFR阻害剤ゲフィチニブ感受性とEGFR遺伝子変異が関連している事が報告された。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”への応用を目的として、EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの肺癌に対する感受性との関連性についてretrospectively検討を行った。

B 研究方法

ゲフィチニブ治療前に組織検体を採取され、ゲフィチニブによる治療が施行された非小細胞肺癌症例30例（腺癌24例、扁平上皮癌4例、大細胞癌2例）を用い、ATP結合領域のEGFR遺伝子変異(exon 18-21)についてダイレクトシーケンシング法を用いて検索した。ゲフィチニブの効果はRECIST法により判定した。検討症例については、研究試料提供者の人権及び利益を十分に保護するための研究試料匿名化等の対策を講じている。

C 研究結果

非小細胞肺癌症例30例中12例（40%）でEGFR遺伝子変異が認められ、そのうちexon 19の欠失変異が7例で、exon 21のミスセンス変異が5例で認められた。組織型別では、腺癌24例中12例（50%）でEGFR遺伝子変異が認められたが、扁平上皮癌4例、大細胞癌2例ではEGFR遺伝子変異は認められなかった。腺癌24例の中で男性は8例で、うち2

例（25%）でEGFR遺伝子変異が認められ、女性は16例のうち10例（62%）でEGFR遺伝子変異が認められた。ゲフィチニブ感受性はEGFR遺伝子変異の認められた12例中10例で奏効が認められたが、一方EGFR遺伝子変異の認められない18例では1例（腺癌では12例中1例）にのみ奏効が認められた。

D 考察

最近発表されたゲフィチニブの進行非小細胞肺癌におけるプラセボとの無作為化比較試験（ISEL試験）の結果ゲフィチニブによる生存期間延長は西洋人では認められず、また一方ではゲフィチニブによる間質性肺炎等重篤な副作用も報告されている。これらの観点より、ゲフィチニブの感受性を規定する因子を検索し、臨床応用することは肺癌の治療の個別化に関して重要であると考えられるが、EGFR遺伝子変異の存在は、ゲフィチニブ感受性を規定する因子の一つと考えられ、切除不能非小細胞肺癌への臨床応用が期待される。

E 結論

EGFR遺伝子変異とゲフィチニブ感受性との間で強い関連性が認められ、今後EGFR遺伝子変異の解析によるゲフィチニブ感受性の判定が治療上きわめて有用であると考えられた。

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 兵庫県立成人病センター呼吸器科・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。

A. 研究目的

進行非小細胞肺癌に対する従来の細胞傷害性抗癌剤を様々な組み合わせで抗腫瘍効果を向上させる試み^{1,2)}は重要ではあるが、それには限界もあることが次第に明らかとなった。これは他の癌腫に対する同様の試み³⁾でも示されてきた。全く新しい発想で開発されたゲフィチニブはこの状況を打開する重要な薬剤の一つと思われる。

我々は、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。

B. 研究方法

対象症例は、ゲフィチニブが市販された2002年7月以降に投与された187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12月31日までに187例にゲフィチニブが投与された。その内訳は、男125例、女62例、年齢中央値64才（32～85）、喫煙歴は有りが115例、無しが72例、PSは、0が75例、1が74例、2が33例、3が4例、4が0例、組織型は、腺癌が161例、扁平上皮癌が21例、大細胞癌その他が5例、前化学療法は、無しが34例、有りが153例であった。

腫瘍縮小効果は、187例中CRはなく、PR44例、SD例31例、PDI01例、評価不能例11例で、奏効率は24%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、女性で奏効率が高い傾向がみられた。

主たる副作用は、皮疹（65%）、下痢（8%）、肝機能障害（19%）、間質性肺炎（6%）で、Grade 3以上の重篤な副作用は、皮疹1例、下痢0例、肝機能障害5例にみられた。間質性肺炎による死亡例は3例にみられた。

生存期間に関しては、全187例における生存期間中央値は、

14.7カ月であった。

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187例中PR44例で、奏効率は24%であった。これは、本剤の国際共同第II相治験における日本人の奏効率27.5%とほぼ比肩し得るものであった。治験における均質な症例と異なり、日常診療における多彩な症例が治療されていたにもかかわらず、奏効率が治験のそれに近似していたのは、本剤の臨床的奏効因子が次第に明らかとされるなかで、本剤からベネフィットを得やすい症例を臨床現場で選択して投与していたことを裏付けるものと推察される。

生存については、生存期間中央値14.7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カ月）を一見遙かに凌駕する結果であった。これに関しては、本剤投与中止後の治療内容その他をもう少し詳細に検討する必要がある。副作用に関しては、皮疹、肝機能障害、下痢が主たるものであった。間質性肺炎が12例に認められ、内3例がこれによる呼吸不全で死亡（治療関連死1.6%）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) Katakami N., Sugiura T., Nogami T., Yamamoto H., Negoro S., Nakano T., Okamoto N., Takada Y., Kodama K., Ariyoshi Y: Combination chemotherapy of

gencitabine and vinorelbine for patients in stage IIIB-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.

2) Yamamoto N., Fukuoka M., Negoro S., Nakagawa K., Saito H., Matsui K., Kawahara M., Senba H., Takada Y., Kudoh S., Katakami N., Sugiura T., Hoso T., and Ariyoshi Y. for the West Japan Thoracic Oncology Group: 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* 90: 87-92, 2004.

3) Tsuda H., Hashiguchi Y., Nishimura S., Miyama M., Nakata S., Kawamura N. and Negoro S.: Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer. *Br J Cancer* 91: 1032-1037, 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 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：イレッサ長期奏効例は女性、腺癌患者、治療効果の高い症例、肺野散布形症例、NO症例に多かった。

A. 研究目的

イレッサによる肺がんの治療効果は患者により大きく異なることが判明している。現在、短期効果を予想する因子として、EGF受容体の突然変異、性別、喫煙歴等が研究されている。今回、イレッサが長期奏効する患者の特徴を検討した。

B. 研究方法

2002年9月及び10月の2ヶ月間に、イレッサを内服した非小細胞肺癌患者を対象として、

- ① イレッサの内服継続期間の分布
- ② イレッサ内服継続期間と相関する臨床指標をretrospectiveに検討した。

この群の患者はイレッサ内服開始より2年以上経過しており、イレッサが長期に奏効していれば2年以上の継続内服をしている症例もあると予想される。

解析にあたっては、個人を特定しうる情報は院外に出ないよう配慮した。

C. 研究結果

この期間に67名の非小細胞肺癌患者が条件を満たし、解析の対象となった。

この患者集団の特徴は、男性41例 女性26例、年齢の平均値62.4、喫煙歴あり37例、腺癌50例 扁平上皮癌11例、病期は4期が62.7% 3期が26.9%、前治療として外科切除30名 化学療法47名 放射線単独21名(重複含む) 無治療5名であった。

内服期間と相関する因子は、性別(女性) ($p=0.0001$)、肺転移($p=0.0004$)、腺癌 ($p=0.00001$)、N因子 ($p=0.003$)、喫煙指数 ($p=0.001$) であった。700日をこえる長期内服継続患者は全部で9例(13.4%)あり、全例4期の腺癌で、女性が8例 (88.9%)、喫煙者は5例 (55.6%) であった。肺転移を有する症例が8例 (88.9%)、NO症例が5例 (55.6%) と特殊な患者集団であることが推測された。この患者集団におけるイレッサの腫瘍縮小効果は、CR1例、PR3例、NC5例で奏効率は44.4%であった。全集団における奏効率は16.4%、NCを含む病勢コントロール率は59.7%であった。長期投与にいたらなかった奏効例が7例あった。

D. 考察

イレッサに対する反応は奏効例においても奏効期間が大きく異なっており、この点を予測する因子の特定が必要と思われる。また奏効率や奏効期間に応じた治療法の工夫が今後必要となると考える。その際には放射線治療や既存の化学療法剤との併用が考えられるが、化学療法との併用は多くの薬剤で併用効果を示しえず(ただし欧米の研究結果)、特にナベルピンとの併用では著しい毒性の増強を報告している。¹⁾

E. 結論

女性、腺癌、治療効果の高い患者、肺野散布型、NO症例で、イレッサが長期に奏効する可能性があり、患者によりイレッサの使用方法を変えることが必要かもしれない。

研究要旨：高齢者進行期高齢未治療肺腺癌症例におけるゲフィチニブの有効性を検討し、安全性の確認を行う臨床試験を計画し、西日本胸部腫瘍臨床研究機構による多施設共同試験(WJTOG 0402-D I)として、スタートできた

A. 研究目的

本研究は進行非小細胞肺癌に対する有効な化学療法開発を目的とした。

目的：未治療進行非小細胞肺癌を対象としたゲフィチニブ単剤治療の第II相試験は国立がんセンター東病院のNihoらの報告がある。この報告によると奏効率は30%で、女性と非喫煙がゲフィチニブ感受性を予測する因子であるとしている。MillerらはMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerでのゲフィチニブ単剤治療の経験を解析し、細気管支肺胞上皮癌(BAC)、非喫煙がゲフィチニブ感受性を予測する因子であると報告している。また、OchsらはUnited States Expanded Access Programでの経験を解析し、女性、東洋人、病期III期が予後良好であったと報告している。ところで高齢者進行期NSCLCは単剤治療が標準である。ゲフィチニブは単剤での投与が標準であり、特に腺癌患者で効果の期待が大きい。高齢者進行期NSCLCにおいて、対象を腺癌患者に絞れば、ゲフィチニブ単剤が標準的治療になる可能性があると思われる。今回70歳以上の高齢未治療肺腺癌症例におけるゲフィチニブの有効性を検討し、安全性の確認を行う臨床試験を計画した。

B. 研究方法

70歳以上の高齢未治療IIIB、IV期肺腺癌症例に対する第二相試験である。Primary endpointは奏効率でSecondary endpointsは病勢コントロール率、全生存期間、無増悪生存期間、毒性とした。予定症例数は30例とし、登録期間は1年、追跡期間は2年である。2003年より高齢者肺腺がんにおけるゲフィチニブ単剤治療を検討してきたが、西日本胸部腫瘍臨床研究機構による多施設共同試験での第II相試(WJTOG 0402-D I)として承認を受けて、2004年11月よりスタートすること

ができた。現在症例集積がすすんでいる。

倫理面への配慮：施設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

本試験でゲフィチニブ単剤治療の奏効率が30%以上であれば、WJTOG 9904 (高齢者非小細胞肺癌に対するドセタキセル対ビノレルビンの第III相比較試験であり、試験終了し現在解析中である)で確認されることになる標準的治療との比較第III相試験を検討する予定である。

また2003年度より、単施設での臨床研究として再発肺腺癌に対するゲフィチニブ単剤の第2相試験をおこなってきた。これは1レジメン以上の前治療歴がある測定可能病変を持つ肺腺癌の患者さんに対して、イレッサの有効性の再現性を検討することを目的としていたが、JCOGおよびWJTOGにおける多施設共同研究の肺癌再発症例に対する臨床試験があり、こちらを優先するため症例集積が進んでいない。

また2003年には進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとゲムシタビン併用の第I/II相試験を終了した。ゲムシタビン1000 mg/m² Day 1, 8投与、ドセタキセルは50 mg/m² Day 8の投与が至適投与量であり、奏効率は32.2% (95%CI: 20.6-45.6%)であった。この2剤の併用療法は期待できるものであった。

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。

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ある。②当院における肺癌組織中のEGFR変異 (exon 18-21) と gefitinibの臨床的効果を検討した。

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—1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 ≥ 70 mmHg, %Lco ≥ 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day 1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。②当院で gefitinibを投与された術後再発非小細胞肺癌患者の切除標本から肺癌組織中のEGFR変異 (exon 18-21) を検索した。倫理面への配慮として両研究は臨床審査委員会の承認を得た後に試験を開始している。また②に関しては倫理委員会の承認後、患者から文書同意を得ている。

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。先ず共同研究施設である近畿大学での5症例での安全性が確認されたので、当院でもこの試験が実施できる体制にある。しかし、現在まで適格症例はいても患者の拒否や他のプロトコルとの競合や、 gefitinibに対するsuper responderが肺癌組織のEGFR変異検索で判明してきたことにより当院からの登録は現在0である。②進行非小細胞肺癌に対する gefitinibの治療感受性遺伝子変異では、 gefitinibが投与された13例につきEGFR変異を検索した。当該部位に変異があったのは9例でその中5例が gefitinib奏効例であった。しかし、 gefitinib奏効例中4例には変異が認められなかった。

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。現在当院ではこのプロトコルにまだ登録されていないが、同時に行われている臨床試験との競合や患者の拒否などがその原因として考えられ

る。② gefitinibの奏効率はEGFR変異例では高いが、非変異例でも奏効例があるので更なる検討を要する。

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 gefitinibの奏効率はEGFR変異例では高いが、非変異例でも奏効率は低い有効症例がある。

G. 研究発表：

・ Koizumi, W., Toma, H., Watanabe, K., Katayama, K., Kawahara, M., Matsui, K., Takiuchi, H., Yoshino, K., Araki, N., Kodama, K., Kimura, H., Kono, I., Hasegawa, H., Hatanaka, K., Hiraga, K., and Takeda, F. Efficacy and Tolerability of Cancer Pain Management with Controlled-release Oxycodone Tablets in Opioid-naïve Cancer Pain Patients, Starting with 5 mg Tablets. *Jpn J Clin Oncol* 34: 608-614, 2004

・ Ichinose, Y., Yoshimori, K., Sakai, H., Nakai, Y., Sugiura T., Kawahara, M., and Niitani, H. S-1 Plus Cisplatin combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer :A Multi-Institutional Phase II Trial. *Clinical Cancer Research* 10: 7860-7864, 2004

・ Kimura, T., Naka, N., Minato, Y., Inoue, Y., Kimura, T., Mawatari, H., Yamauchi, S., Akira, M., Kawahara, M. Oblique approach of computed tomography guided needle biopsy using multiplanar reconstruction image by multidetector-row CT in lung cancer. *Eur J Radiol*. Nov;52(2):206-211, 2004

・ 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: 254-261 2004

・ Kawahara, M., Screening for lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 16: 141-145 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 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
新部 諒 北里大学医学部放射線科学 講師
原 英則 北里大学医学部胸部外科学 助手

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確認試験」の実施計画書が当院倫理審査委員会承認され、患者登録を行う予定であったが、適格条件をみたす症例がなく、登録には至らなかった。また、化学療法併用放射線療法による肺毒性を軽減するための至適照射法（治療計画）について、Dose-Volume Histogramを用いて検討した。さらに、切除例についてEGFR遺伝子異常を検索するとともに、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。

A. 研究目的

「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」への患者登録に向け、本臨床試験が安全に行われるために、化学放射線療法との最適な放射線治療計画法について検討した。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

非小細胞肺癌で60Gy、小細胞肺癌で54Gyの照射を行った肺癌症例を対象とし、3次元線量分布図でDose Volume Histogram (DVH) 解析を行い、20Gy照射された正常肺体積の正常肺全体に占める割合V20と症候性肺臓炎発症との関連性について検討した。なお、化学療法はPSが0-2で腫瘍内科医との症例検討で併用が必要と判断された症例に行われた。

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。

また、非小細胞肺癌切除例39例を対象にEGFR遺伝子（exon 19、20）のmutationの頻度について検討した。

C. 研究結果

自施設では現在シスプラチン+ピノレルビンあるいはカルボプラチン+タキソール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V₂₀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、不均質補正値は用いずに、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。

今回、平成16年5月～10月までの間にDVH解析対象例として21例が登録された。これらのうち、4例が肺に基礎疾患を持っていた。治療による症候性の肺臓炎（NCI-CTCAE ver3.0 grade2以上）は5例に認められたが、肺に基礎疾患のある症例では4例中2例で症候性の肺臓炎が認められた。V20を解析すると、症候性の肺臓炎が生じた群では中央値14%（13.2%～14.8%）であったのに対し、症候性の肺臓炎が生じなかった群では中央値5.9%（4.9%～6.7%）であった。なお、化学療法併用の有無と肺臓炎発症との関連性は認められなかった。

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。

また、切除例39例のうちEGFR遺伝子異常が確認されたのは7例（18%）であった。このうちGefitinibが投与されたのは4例で、EGFRのmutationがみられた2例には抗腫瘍効果が認められたが、異常のない2例ではGefitinibの効果は明らかでなかった。

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、V20を用いることで、肺臓炎発症のリスクが軽減される期待があるが、肺に基礎疾患を持った症例では、低線量(20Gy)の照射体積が比較的小さくても症候性の肺臓炎が生じる可能性がある。

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。さらに、EGFR遺伝子異常の有無はGefitinib適応症例選択の際に重要な因子になると考えられた。

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治療計画の技術を含めた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) Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, Yamashita T, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Hirokawa Y, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 101(7):1623-31, 2004.
- 2) Ishiyama H, Kitano M, Niibe Y, Hayakawa K: Simple technique to visualize random set-up displacements using a commercially available radiotherapy planning system. *Radiat Med*, in press, 2005.
- 3) Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K: Ten-year disease-free survival of a small cell lung cancer patient with brain metastasis treated with chemoradiother-

apy. *Anticancer Res*. 24(3b):2097-100, 2004.

- 4) 早川和重: I-III期非細胞癌の治療—肺癌診療ガイドラインに基づくコンセンサスと新たな臨床試験の動向—: 手術適応外症例の治療方針—放射線療法—. *日胸*, 63(8):741-750, 2004.

2. 学会発表

- 1) Hayakawa K: Chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. Japan-Korea-China Tri-lateral Symposium on Radiation Oncology. Chiba, Japan, Nov. 17th, 2004
- 2) Hayakawa K, Kitano M, Yuzuru N, et al: 3D Conformal Single High-Dose Boost Radiosurgery(SRS) for Peripheral Stage I Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC) using C-Arm Linear Accelerator and A Spiro-Analyzer. 13th World Congress for Bronchology (WCB), World Congress for Bronchoesophacology, Barcelona, Spain, 20th-23rd June, 2004.

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。

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すること。

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。

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、本治療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CT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%以下となるように設定する。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。

本試験に必要な症例数はprimary endpointであるGefitinibと胸部放射線の同時併用療法での完遂率 (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定義した) から算定した。完遂率の閾値を75%、期待値

を90%、 α エラー0.1、 β エラー0.2とすると、本試験に必要な症例数は28例であり、本治療が実行可能と認められるためには24例以上の完遂例が必要になる。

C. 研究結果

2003年7月から2005年3月までに9例の症例が登録された (2004年1月~2005年3月では5例)。その内1例は、Gefitinib内服10日後に眼内転移が発見されたため、臨床病期IV期で不適格例であること、Gefitinib内服中も有害事象が認めなかったことより、今回の検討からは除外した。8例の組織型は、腺がん5例、扁平上皮がん1例、大細胞がん1例、分類不能1例)で、臨床病期は、IIIA4例、IIIB5例であった。Performance statusは0が5例、1が3例であった。8例中7例で胸部放射線治療が施行 (1例は最初のGefitinib内服中にPDとなり、放射線施行前に中止)され、2例で間質性肺炎のため治療が中断された。1例はgrade1でGefitinib中止で速やかに軽快し、放射線治療は完遂した。残り1例はgrade3であったが、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。間質性肺炎発症例+PD中止例の合計3例が未非完遂例であり、現時点での完遂率は5/8 (63%)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 Response4例、Stable Disease2例、Progressive Disease2例で4/8 (60%)である。

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

現在のところ適格例が8例登録されている。重篤な有害事象の発生および途中が実行不可能と判断されなければ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

1. Yamamoto, N., Fukuoka, M., Negoro, S-I., Nakagawa, K., Saito, H., Matsui, K., Kawahara, M., Senba, H., Takada, Y., Kudoh, S., Nakano, T., Katakami, K., Sugiyama, 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*. 90: 87-92. 2004.
2. Kurata, T., Tamura, K., Yamamoto, N., Nogami, T., Satoh, T., Kaneda, H., Nakagawa, K., Fukuoka, M. *Br J Cancer*. 90: 2092-2096. 2004.

研究要旨： 局所進行非小細胞肺癌患者に対する分子標的薬と胸部放射線併用療法の臨床試験が、多施設において安全かつ効果的に行えるように、放射線治療の品質管理を確立する。上記臨床試験の母体となる西日本胸部腫瘍臨床機構(WJTOG)によって現在進行中の非小細胞肺癌に対する同時化学放射線療法の3群比較試験(WJTOG-0105)の放射線治療の品質管理を検討した。その結果、多施設臨床試験において放射線治療が必ずしもプロトコル規定どおりに実施されていない実態が明らかになった。一方、継続的な放射線治療の品質管理が、プロトコル違反の比率を下げることが示された。分子標的薬と胸部放射線併用療法の多施設臨床試験を行うにあたっては、継続的に放射線治療の品質管理をモニターするシステムを構築する必要がある。

A. 研究目的

局所進行非小細胞肺癌に対する分子標的薬と胸部放射線併用療法の臨床試験が、多施設において安全かつ効果的に行われるように、放射線治療の品質管理の体制を整備する。上記臨床試験の母体のひとつとなる西日本胸部腫瘍臨床機構(WJTOG)によって現在進行中の非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の比較試験WJTOG-0105の放射線治療の品質管理を検討する。そのほか、肺癌のコンピュータ支援診断の有用性、腫瘍血管新生における新たな分子標的の検討を行う。

B. 研究方法

WJTOG-0105は、局所進行非小細胞肺癌患者に対する化学放射線療法の3群比較試験で、2001年9月から症例登録が開始された。本臨床試験は当院の倫理委員会を通過している。2003年12月までに登録された全261例を対象とし、その放射線治療がプロトコルの規定どおりに実施されているかを検討した。放射線治療経過報告書を提出後、症例検討会で複数の放射線腫瘍医が治療開始時のCTおよび照射野フィルムを照合し、照射野設定などにおけるプロトコル違反の有無を検討した。症例検討会は2003年と2004年に2回行った。

C. 研究結果

2002年12月までに登録された128例のうち、121例が検討可能で、「違反なし」が56例(46%)、「軽微な違反」44例(36%)、「重大な違反」21例(17%)であった。一方、2003年に登録された133症例のうち検討可能な116例中、「違反なし」が73例(63%)、「軽微な違反」27例(23%)、「重大な違反」16例(14%)という結果であった。「重大な違反」としては、肉眼的腫瘍体積に60Gy照射されていない、脊髄に44Gy以上照射された、登録適応外症例、60Gy以上照射したなどであった。2003年登録症例では、2002年12月以前登録症例に比較し、「違反なし」の比率は有意に増加した($p < 0.05$)。

このほかに、肺癌の胸部CTスクリーニングにおけるコンピュータ支援診断の有用性に関する論文を発表した(1)。コンピュータ支援診断は放射線診断医の肺結節検出率を有意に向上させた。非小細胞肺癌を含む化学放射線療法の併用原理についてのreviewを行い、化学療法と放射線の望ましい併用法について考察した(2)。Gefitinibなど分子標的薬剤と放射線の併用が現在もっとも必要な臨床研究であると考えられた。腫瘍血管新生におけるエリスロポイエチン(Epo)の役割をラット化学誘発肝癌モデルで検討した(3)。腫瘍からはEpoが分泌され、腫瘍血管内皮細胞にはその受容体(Epo-R)が発現していた。Epo/Epo-Rシステムが新しい分子標的となる可能性が示唆された。

D. 考察

今回の検討で、多施設臨床試験において放射線療法が必ずしもプロトコルの規定どおりに実施されていない実態が明らかになった。一方、継続的な放射線治療の品質管理が、プロトコル違反の比率を下げることが示され、多施設臨床試験における継続的な放射線治療の品質管理の重要性が示された。

Gefitinibは、間質性肺炎の合併症が知られており、胸部照射と併用することによってさらにその危険性が高まる。したがってGefitinibと胸部放射線併用療法の臨床試験を安全に行うにあたっては、放射線療法の品質管理は一層重要な要素となる。プロトコルの放射線治療項目を厳密に記載するのみならず、その実施を確実に品質管理するシステムの構築が必要である。なおこの研究は2005年の日本医学放射線学会で発表予定である。

E. 結論

「局所進行非小細胞肺癌患者に対するGefitinibと胸部放射線併用療法の臨床試験」を多施設臨床試験で行うにあたっては、継続的に放射線治療の品質管理をモニターするシステムを構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Awai K., Murao K., Ozawa A., Komi M., Hayakawa H., Hori S., Nishimura Y. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists detection performance. Radiology 230: 347-352, 2004

2. Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy. Int. J. Clin. Oncol. 9: 414-420, 2004

3. Nakamatsu K., Nishimura Y., Suzuki M., Kanamori S., Maenishi O., Yasuda Y. Erythropoietin / erythropoietin-receptor system as an angiogenic factor in chemically-induced murine hepatic tumors. Int. J. Clin. Oncol. 9: 184-188, 2004

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Awai, K., Murao, K., Ozawa, A., Komi, M., Hayakawa, H., Hori, S., Nishimura, Y.	Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists detection performance	Radiology	230	347 - 352	2004
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	659-665	2004
Ichinose, Y., Yoshimori, K., Sakai, H., Nakai, Y., Sugiura, T., Kawahara, M., and Niitani, H.	S-1 Plus Cisplatin combination Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Muliti-Institutinal Phase II Trial,	Clinical Cancer Research	10	7860-7864	2004
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	78	1011-1016	2004
Ikehara, M., Oshita, F., Sekiyama, A., Hamanaka, N., Saito, H., Yamada, K., Noda, K., Kameda, Y., Miyagi, Y.	Genome-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profile with survival in patients with advanced lung cancer	Oncology Report	11	1041-4	2004

Ikehara, M., Oshita, F., Suzuki, R., Saitoh, H., Yamada, K., <u>Noda,</u> <u>K.</u>	Phase II study of OK-432 intrapleural administration followed by systemic cisplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer with pleuritis carcinomatosa	J Experimental Therapeutics and Oncology	4	79-83	2004
Kano, Y., Akutsu, M., Tsunoda, S., Izumi, T., <u>Mori,</u> <u>K.</u> , 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
<u>Kato, H.</u> , 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	350	1713-1721	2004
<u>Kato, H.</u> , 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	10	1-3	2004
<u>Kawahara, M.</u>	Screening for lung cancer	Current Opinion in Oncology	16	141-145	2004
Kimura, T., Naka, N., Minato, Y., Inoue, Y., Kimura, T., Mawatari, H., Yamauchi, S., Akira, M., <u>Kawahara, M.</u>	Oblique approach of computed tomography guided needle biopsy using multiplanar reconstruction image by multidetector-row CT in lung cancer.	Eur J Radiol	52	206-211	2004

<p>Koizumi, W., Toma, H., <u>Watanabe, K.</u>, Katayama, K., Kawahara, M., <u>Matsui, K.</u>, Takiuchi, H., Yoshino, K., Araki, N., Kodama, K., Kimura, H., Kono, I., Hasegawa, H., Hatanaka, K., Hiraga, K., and Takeda, F.</p>	<p>Efficacy and Tolerability of Cancer Pain Management with Controlled-release Oxycodone Tablets in Opioid-naïve Cancer Pain Patients, Starting with 5 mg Tablets</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>34</p>	<p>608-614</p>	<p>2004</p>
<p>Kubota, K., <u>Watanabe, K.</u>, Kunitoh, H., <u>Noda, K.</u>, Ichinose, Y., Katakami, Y., <u>Sugiura, T.</u>, <u>Kawahara, M.</u>, <u>Yokoyama, A.</u>, Yokata, S., Yoneda, S., <u>Matsui, K.</u>, Kudoh, S., Shibuya, M., Isobe, T., Segawa, Y., <u>Nishiwaki, Y.</u>, Ohashi, Y., Niitani, H.</p>	<p>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.</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>22</p>	<p>254-261</p>	<p>2004</p>
<p>Matsuguma, H., Nakahara, R., Anraku, M., Kondo, T., Tsuura, Y., Kamiyama, Y., <u>Mori, K.</u>, Yokoi, K.</p>	<p>Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung.</p>	<p>Eur J Cardio- thoracic Surgery</p>	<p>25</p>	<p>1102-1106</p>	<p>2004</p>

Minami, H., <u>Ohe, Y.</u> , Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Kubota, K., Kakinuma, R., <u>Nishiwaki, Y.</u> , Nokihara, H., Sekine, I., <u>Saijo, N.</u> , 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
<u>Mori, K.</u> , 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
<u>Mori, K.</u> , 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
Nakamatsu, K., <u>Nishimura, Y.</u> , Suzuki, M., Kanamori, S., Maenishi, O., Yasuda, Y.	Erythropoietin/erythropoietin-receptor system as an angiogenic factor in chemically-induced murine hepatic tumors.	Int. J. Clin. Oncol.	9	184 - 188	2004
Nakamura, H., Idiris, A., Kato, Y., <u>Kato, H.</u>	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	0-00	2004
Nakamura, H., Kato, Y., <u>Kato, H.</u>	Outcome of surgery for small lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival	Thorac Cardiovasc Surg	52	206-210	2004
Nakamura, H., Saji, H., Ogata, A., Saijo, T., Okada, S., <u>Kato, H.</u>	Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection	Lung Cancer	44	61-68	2004