

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対する
標準的治療法の確立に関する研究

平成17年度

総括・分担研究報告書

平成18（2006）年3月

主任研究者 福岡 正 博

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成 18 年 4 月 8 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

住 所 〒589-8511

大阪狭山市大野東377-2

フリガナ フカ マサ ヒロ

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) : 切除不能III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法の確立に関する研究 (H17-がん臨床-009)

国庫補助金精算所要額 : 金 22,000,000 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ので、本件とともに留意すること。

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

切除不能III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成18（2006）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
切除不能III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法の確立に関する研究 福岡正博	1
II. 分担研究報告	
1. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 西條長宏	4
2. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 大江裕一郎	6
3. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 加藤治文	8
4. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 西脇裕	11
5. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 中川和彦	13
6. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 森清志	14
7. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 渡辺古志郎	16
8. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 野田和正	18
9. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 横山晶	20
10. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 西村恭昌	22
11. III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究 樋田豊明	24
12. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 根来俊一	25
13. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 今村文生	27
14. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 松井薫	28
15. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 河原正明	29
16. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 早川和重	31

研究報告書目次

17. 切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究 山本信之	33
18. 切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究 武田晃司	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	45

切除不能III期非小細胞肺癌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、その安全性と有効性を確認することとした。本研究発足後、ゲフィチニブの安全性および効果の点から治療内容、対象を変更せざるを得なくなった。治療方法は、まず、ゲフィチニブと胸部放射線照射の安全性を確認した（試験1）後、シスプラチンとビノレルビンの併用化学療法2サイクル後にゲフィチニブと胸部放射線照射の併用試験（試験2）を実施することとした。試験1には9例が登録され、その安全性が確認された。試験2では、対象症例を腺癌、非喫煙ないし喫煙係数400以下あるいは10年以上禁煙している患者とし、最初の5例は国立がんセンター中央、東病院から登録され、毒性による中止例はなく4例が有効であったことから施設を拡大して登録を受け付けた。現在まで9例が登録されている。こ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）、樋田豊明（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）、中川和彦（近畿大学医学部）

A. 研究目的

肺癌の死亡数は悪性腫瘍死の第1位であり、年間56,000人以上が肺癌で死亡している。肺癌の70%以上は進行肺癌であり、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た。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、その安全性と有効性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化学療法との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、まず、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してから第III相試験を実施することとした。

試験1：切除不能III A/III B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週間投与した後ILDの発現のないことを確認する。その後に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、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た。

試験2：切除不能III A/III B期の腺癌、非喫煙者ないし喫煙係数400以下あるいは10年以上喫煙していない患者、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）の無作為化比較第III相試験を実施することとしている。

（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よう努めた。

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との併用開始前に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にしている。

(1)研究実施計画書(プロトコール)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、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者の監視を行う。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、9例が登録された。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のプロトコー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5例は国立がんセンター中央、および東病院から登録された。この時点では、NSCLCのうち非扁平上皮癌とし、喫煙者も含めて適格とされ、5例中4例が喫煙者であった。いずれにも重篤な副作用は認められなかったが、ゲフィチニブの有効予測因子が次第に明らかにされてきたことから、腺癌、非喫煙者ないし喫煙係数400以下あるいは10年以上喫煙していない患者に限定し、平成17年10月より施設を拡大して試験を実施している。

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、東洋人において有効性が高いことが示され、選択基準を有効性が予測される患者に限定した。また、2nd-lineのNSCLCにおける、プラセボを対照とした無作為化比較試験(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とした。現時点では、試験1、試験2で治療された症例で重篤な毒性は出現していない。試験2に症例を追加し、平成18年度には第Ⅲ相試験へすすめるようプロトコールを検討する予定である。この治療法が局所進行NSCLC(腺癌)に有効な治療法となることを期待している。

E. 結論

ゲフィチニブとTRTの併用は、現時点で重篤な肺障害は見られていない。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TRTを併用する方法も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、この治療法が切除不能Ⅲ期腺癌の新しい治療法として有効性が期待できると考えている。

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%あること、しかし、今回の対象例ではその危険性は少ないが、放射線治療との併用で肺臓炎の頻度が増加する可能性のあることを患者に説明する。本治療法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、ビノレ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 Kudoh, S., Nakamura, S., Nakano, T., Komuta, K., Isobe, T., Katakami, N., Fukuda, Y., Takada, Y., Takada, M., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Irinotecan and etoposide for previously untreated extensive-disease small cell lung cancer: A phase II trial of West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 49: 263-269, 2005.
- ② Matsui, K., Hirashima, T., Nitta, T., Kobayashi, M., Ogata, Y., Furukawa, M., Kudoh, S., Yoshimura, N., Mukohara, T., Yamauchi, S., Shiraishi, S., Kamoi, H., Negoro, S., Takeda, K., Nakagawa, K., Takada, M., Yana, T., Fukuoka, M. A phase I/II study comparing regimen schedules of gemcitabine and docetaxel in Japanese patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35: 181-187, 2005.
- ③ 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.
- ④ 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* 16(3): 430-436, 2005.
- ⑤ Sugiura, T., Ariyoshi, Y., Negoro, S., Nakamura,

S., Ikegami, H., Takada, M., Yana, T., Fukuoka, M. Phase I/II study of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Invest New Drugs 23: 331-337, 2005.

- ⑥ Yoshimura, N., Kudoh, S., Kimura, T., Mitsuoka, S., Matsuura, K., Hirata, K., Matsui, K., Negoro, S., Nakagawa, K., Fukuoka, M. EKB-569, a new irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer with acquired resistance to gefitinib. Lung Cancer 51: 363-368, 2005.
- ⑦ Yonesaka, K., Tamura, K., Kurata, T., Satoh, T., Ikeda, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Small interfering RNA targeting survivin sensitizes lung cancer cell with mutant p53 to adriamycin. Int J Cancer 812-820, 2006.
- ⑧ Tamura, K., and Fukuoka, M. Gefitinib in non-small cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother 6(6): 985-993. 2005
- ⑨ Yamamoto, N., Tsurutani, J., Yoshimura, N., Asai, G., Moriyama, A., Nakagawa, K., Kudoh, S., Takada, M., Minato, Y., Fukuoka, M. Phase II study of weekly paclitaxel for Relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006 in press.
- ⑩ Okamoto, I., Araki, J., Suto, R., Shimada, M., Nakagawa, K., Fukuoka, M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006 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
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書切除不能III期非小細胞肺癌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 III期非小細胞肺癌に対する分子標準的治療

分担研究者 西條 長宏 国立がんセンター東病院 副院長

研究要旨：限局型進行非小細胞がんに対する国際的標準的治療法は放射線化学療法である。生存期間中央値は約20カ月に達している。手術療法や分子標的治療を加える事の意義が検討され、その適応や必要な臨床試験が明らかにされてきた。

A. 研究目的

限局型進行非小細胞がんの治療成績の向上を目指し様々な臨床試験が展開されている。手術療法を加える事、分子標的治療を併用することの意義が比較試験で評価されている。その動向をレビューし、今後必要な研究を明らかにする。

B. 研究方法

限局型進行非小細胞がんの標準的治療は放射線化学療法であるが、その治療成績の向上を目指し数多くの臨床試験が展開されてきた。①新しい抗がん剤の導入、②化学療法、放射線治療の併用療法、③放射線照射方法の検討、④手術療法の併用（タイミングも含め）、⑤分子標的治療の併用、などである。このうち④⑤につき最近興味ある成績がえられているそれらの研究の成果をレビューし、標準的治療における位置付けを明らかにする。この研究はliterature reviewのため倫理的配慮の必要はない。

C. 研究結果

限局型進行非小細胞がんに対する放射線化学療法に加え手術療法の意義を問う比較試験はIG0139とEORTC08941の2つである。IG0139は導入化学放射線治療後に手術を行う群と化学放射線治療を継続する群の比較試験である。全症例では両群間の生存期間に有意差を認めていないが治療関連死は手術群で7.9%と高率で、しかも片肺切除例では20%以上の致死率であった。生存期間の比較でも肺葉切除群では手術症例の生存期間が良好であったが、片肺切除例では放射線化学療法単独より悪かった。EORTC08941では細胞学的または病理学的に証明されたN₂症例を対象にプラチナベースの導入化学療法後、奏効例を手術群か放射線治療群（60Gy）に割り付けた。生存期間は両群で同一であった。手術を受けた154例におけるサブグループ解析の結果ではMSTは肺葉切除群で25.4カ月、片肺切除群で13.4月と前者が有意に勝っていた。治療に伴う合併症として放射線治療群では8%にgrade 3以上の肺臓炎が発症し手術群では4%に術後30日以内の早期死亡が認められた。分子標的治療の併用効果はSWOG0023試験で検討

された。この研究では化学放射線治療後に地固め療法としてドセタキセルを投与し、その後の維持療法としてゲフィチニブ群とプラセボ群に割付けした。結果としてゲフィチニブによる維持療法の効果は認められなかった。これらの結果は放射線化学療法による治療効果のみられたIII期症例に対するゲフィチニブの追加効果はないことを意味している。

D. 考察

これらの研究結果から局所限局型進行がんに対する手術療法の意義については、①導入放射線化学療法あるいは導入化学療法後の手術は放射線化学療法に比べ生存期間を延長しない。②導入療法後の肺葉切除は許容範囲であるが片肺切除が必要な症例の場合、手術療法の併用は許容できない。③片肺切除が避けられる場合N₀にダウンステージできた症例の予後は良好と考察できる。また、局所限局型進行非小細胞がんに対する分子標的治療薬の評価は困難であり放射線化学療法やドセタキセル地固め療法を行った後の選択された患者群においてはゲフィチニブ維持療法の効果はえられない。ゲフィチニブのような分子標的治療薬の効果はきちんと標的に対する検査をするなど効果の期待されるポピュレーションをエンリッチした上で臨床試験を行う必要があると思われる。

E. 結論

局所限局型非小細胞がんの標準治療は現在も放射線化学療法と思われる。手術療法、分子標的治療を加える場合、治療効果の向上すると思われる症例群をエンリッチする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Sekine, I., Saijo, N. Cancer chemotherapy-overview on the clinical impact of polymorphisms in metabolizing enzymes. Encyclopedia of Diagnostic Genomics and

- 2) Yamamoto, N., Tamura, T., Murakami, H., Shimoyama, T., Nokihara, H., Ueda, Y., Sekine, I., Kunitoh, H., Ohe, Y., Kodama, T., Shimizu, M., Nishio, K., Ishizuka, N., Saijo, N. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic study of docetaxel: dosing based on body-surface area compared with individualized dosing based on cytochrome P450 activity estimated using a urinary metabolite of exogenous cortisol. *J. Clin. Oncol.* 23(6): 1061-1069, 2005
 - 3) Saijo, N. EGFR-TKI therapy for NSCLC in Asian patients. *Signal* 6(1): 2-3, 2005
 - 4) Saijo, N. Recent trend of ASCO. *Oncology Insight (Congress Report of ASCO 41st).* 20, 2005
 - 5) Koizumi, F., Shimoyama, T., Taguchi, F., Saijo, N., Nishio K. Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int. J. Cancer* 116: 36-44, 2005
 - 6) Atagi, S., Kawahara, M., Tamura, T., Noda, K., Watanabe, K., Yokoyama, A., Sugiura, T., Senba, H., Ishikura, S., Ikeda, H., Ishizuka, N., Saijo, N. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35(4): 195-201, 2005
 - 7) Saijo, N., Nimura, Y. Summary of the ASCO-JSCO joint symposium. *Int. J. Clin. Oncol.* 10(3): 153-156, 2005
 - 8) Yamazaki, S., Sekine, I., Matsuno, Y., Takei, H., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Tamura, T., Kodama, T., Asamura, H., Tsuchiya, R., Saijo, N. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 49: 217-223, 2005
 - 8). Saijo, N. What phase III trials are needed to improve the treatment of advanced non-small-cell lung cancer? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2(6): 275, 2005
 - 9). Saijo, N. Is radiotherapy optimally combined with chemotherapy in elderly patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2(11): 550-551, 2005
 - 10). Nishio, K., Arao, T., Shimoyama, T., Fujiwara, Y., Tamura, T., Saijo, N. Translational studies for target-based drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 56(Suppl 7): 90-93, 2005
 - 11). Ando, K., Ohmori, T., Inoue, F., Kadofuku, T., Hosaka, T., Ishida, H., Shirai, T., Okuda, K., Hirose, T., Horichi, N., Nishio, K., Saijo, N., Adachi, M., Kuroki, T. Enhancement of sensitivity to tumor necrosis factor alpha in non-small cell lung cancer cells with acquired resistance to gefitinib. *Clin. Cancer Res.* 11(24 Pt 1): 8872-8879, 2005
 - 12). Niho, S., Kubota, K., Goto, K., Yoh, K., Ohmatsu, H., Kakinuma, R., Saijo, N., Nishiwaki, Y. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 24(1): 64-69, 2006
- 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

切除不能III期非小細胞肺癌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 III期非小細胞がんに対する分子標的治療

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：III期非小細胞肺癌の治療成績を向上させる為に従来の化学放射線治療に分子標的薬を導入する新しいstrategyが期待されている。しかし、放射線治療と分子標的薬併用の安全性は確認されておらず、特に肺障害については細心の注意が必要である。将来実施する予定である第3相試験に備え、「局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビノレルビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性有効性確認試験（JCOG0402）」を開始した。現在のところ6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

III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法は胸部放射線治療と化学療法の併用である。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¹⁾。一方、分子標的薬ゲフィチニブは、特にEGFR遺伝子変異を有する症例に対しては劇的な効果を表すことが報告されている²⁻⁴⁾。III期非小細胞肺癌の治療成績を向上させる為に従来の化学放射線治療に分子標的薬を導入する新しいstrategyが期待されており、本研究では将来実施する予定である第3相試験に備え、「局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビノレルビンによる化学療法後のゲフィチニブと同時胸部放射線治療の安全性有効性確認試験（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 day1、ビノレルビン 20mg/m² day 1, 8を3週間隔で2コース施行後に胸部放射線治療 60Gyとゲフィチニブ 250mg/dayを同時併用することの安全性および有効性を確認することを目的とし、Primary endpointは安全性（Grade2以上の肺臓炎を認めずにプロトコ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。第1段

階の5症例は比較的照射野の狭い（V₂₀ が30%以下）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、第2段階として対象症例を拡大（V₂₀ が35%以下）し、全参加施設からの登録を受け付ける。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で承認され、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年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表されたSWOG0023の結果では、放射線化学療法後にゲフィチニブを維持療法として使用した場合に欧米人では生存が短縮する傾向にあることが報告された。そのために、本プロトコルの改訂を行い、対象症例をよりゲフィチニブの効果の出やすい「腺癌」「非喫煙者もしくは軽度の喫煙者など」に限定した。第1段階の5例は、国立がんセンター中央病院より4例、東病院より1例の計5例が登録された。5例ともにgrade2以上の肺臓炎を認めず、導入化学療法およびゲフィチニブ併用での放射線治療60Gyを完遂し、5例中4例がPRとなった。第1段階で問題となる毒性が認められなかったため、2006年1月10日より第2段階の登録を開始しており、2006年2月2日現在第1段階とあわせて6例の症例が登録されている。

D. 考察

III期非小細胞肺癌の治療成績を向上させるためには、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⁵⁻⁷⁾。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。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。特に、ゲフィチニブの有効性が高く示唆されるEGFR遺伝子変異を有する症例に対しては、有望な治療法と考えられる^{2, 3)}。

E. 結論

III期非小細胞肺がんは胸部放射線治療と化学療法と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。現在のところ胸部放射線とゲフィチニブの同時併用による毒性の増強は認められていない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer. Expert Opin Pharmacother 6: 2793-2804, 2005.

- 2) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokiara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Increased Copy Numbers Predict Gefitinib Sensitivity in Patients with Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 23: 6829-6837, 2005.
- 3) Takano T, Ohe Y. Erlotinib in lung cancer. N Engl J Med 353: 1739-1741, 2005.
- 4) 大原房子、高野利実、大江裕一郎. EGFR 阻害剤と他の分子標的薬との併用療法. 分子呼吸器病 9: 168-171, 2005.
- 5) Ishikura S, Ohe Y, Nihei K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Nishiwaki Y, Ogino T. A phase II study of hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III Non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1117-1122, 2005.
- 6) 大江裕一郎. わが国の大規模臨床試験 FACS の成績から. 呼吸器 NEWS&VIEWS 2005-6; 27: 5-7.
- 7) 中野絵里子、加藤晃史、大江裕一郎. 進行非小細胞肺癌の化学療法. 加藤治文ほか編. MOOK2004-2005 肺癌の臨床. 篠原出版新社、東京、pp237-245, 2005.

分担研究報告書

切除不能Ⅲ期小細胞肺癌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 Ⅲ期非小細胞肺癌に対する分子標的治療

分担研究者 加藤治文 東京医科大学病院外科学第一講座教授

研究要旨:【目的】非小細胞肺癌におけるEGFR とKrasのmutationの頻度とそれらの発現とGefitinib (Iressa)投与例における治療効果の相関についてretrospectiveに検討する。【対象・方法】2002年7月末から2004年7月末までの約2年間に東京医科大学病院で治療された症例のうち解析可能な組織標本が採取されていた125例(そのうちGefitinibを投与された55症例:44%)を対象に、EGFR とKrasのmutationならびに臨床データをretrospectiveに解析した。性別は男性82例、女性43例。年齢は35歳～87歳。PSは、0-1:123例、2以上:13例。組織型は腺癌:94例、腺癌以外:31例。病期はIA期:37例、IB期:22例、IIA期:3例、IIB期:11例、IIIA期:17例、IIIB期:10例、IV期:6例、術後再発:8例。【成績】腺癌94例のうち46例、48.9%にEGFR mutationを認めた。Exon19のmutationの頻度が最も高かった(20.8%)。扁平上皮癌の1例にExon21のmutationを認めたが、腺癌とは異なる位置のmutationであった。Krasのmutationは12.0%に認められたが、EGFR mutationのあった症例とは異なる集団であった。Gefitinibを投与された55症例の投与期間中のbest responseはCR:2例、PR:6例、SD:28例、PD:4例、NE:5例。Exon19の15bpのdeletionのある1例をのぞいて、Exon19、Exon21にmutationのあった症例はPRもしくはSDの治療効果が得られた。このシリーズではExon 20のmutationは認められなかった。【まとめ】①非小細胞肺癌のうち37.6%にEGFR mutationを認めた。特に腺癌では48.9%と高頻度であった。②Exon19およびExon21のEGFR mutationはGefitinibの感受性と相関していた。

A. 研究目的

非小細胞肺癌におけるEGFR とKrasのmutationの頻度とそれらの発現とGefitinib (Iressa)投与例における治療効果の相関についてretrospectiveに検討する。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。本剤の効果についてはEGFR mutationやEGFR遺伝子のコピー数などが治療効果と相関があるとの報告されている。一方、日本を中心とした東洋人ではEGFR mutationの頻度が高く、またGefitinibの治療効果が高いことが知られているが、多くは単一施設のデータであり、この結果を確認する目的で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7月末までの約2年間に東京医科大学病院で治療された症例のうち解析可能な組織標本が採取されていた125例(そのうちGefitinibを投与された55症例:44%)を対象に、EGFR とKrasのmutationならびに臨床データをretrospectiveに解析した。性別は男性82例、女性43例。年齢は35歳～87歳。PSは、0-1:123例、2以上:13例。組織型は腺癌:94例、腺癌以外:31例。病期はIA期:37例、IB期:22例、IIA期:3例、IIB期:11例、IIIA期:17例、IIIB期:10例、IV期:6例、術後再発:8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

非小細胞肺癌のうち 37.6 % に EGFR mutation を認めた。腺癌 94 例では 46 例、48.9 % に EGFR mutation を認めた。Mutation の局在は、Exon18; 1.6%、Exon19; 20.8%、Exon21; 15 例であつた。これらの組織型は扁平上皮癌 1 例を除く全例が腺癌であつた。この扁平上皮癌例では Exon21 の mutation を認めたが、腺癌とは異なる位置の mutation であつた。Kras の mutation は 12.0 % に認められたが、EGFR mutation のあつた症例とは異なる集団であつた。Gefitinib を投与された 55 症例の投与期間中の best response は CR:2 例、PR:6 例、SD:28 例、PD:4 例、NE:5 例。Exon19 の 15bp の deletion のある 1 例をのぞいて、Exon19、Exon21 に mutation のあつた症例は PR もしくは SD の治療効果が得られた。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%であつた。このシリーズでは Exon 20 の mutation は認められなかった。なお、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、Gefitinib の放射線増感作用の関与を否定できない。

B. 考察

当院でのGefitinibの奏効率は17.8%、病勢コントロール率は62.2%であり、従来の臨床第Ⅱ相試験あるいはretrospectiveに報告された結果と同等であつた。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

xon21のmutationを認めており、今後はさらなる変異部位の絞込みが重要かもしれない。同様に、Exon19 mutationのあつた1例はGefitinibに不応であつた。現在耐性との関連が指摘されているExon20 mutationは認めておらず、他の機序が存在することが示唆される。

C. 結論

Retrospective研究であり新しい知見は得られないが、Gefitinibの治療効果とEGFR mutationの相関が確認された。ただし、EGFR mutationの意義については、耐性の問題を含め、他の治療法あるいは他の抗癌剤との相関あるいは関連についても今後検討する必要がある。

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例あつた。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) Furukawa K., Kato H.: Microwave coagulation Therapy in Canine Peripheral Lung Tissue, J. of Surgical Research 123: 245-250, 2005
- 2) Kato Y., Hirano T., Yoshida K., Yashima K., Akimoto S., Tsuji K., Ohira T., Tsuboi M., Ikeda N., Ebihara Y., Kato H.: Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium, Lung Cancer 48(3): 323-330, 2005
- 3) Tsuchiya R., Suzuki K., Ichinose Y., Watanabe Y., Yasumitsu T., Ishizuka N., Kato H.: Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101), J of Thoracic and Cardiovascular Surgery 129(5): 977-983, 2005

- 4) Fujii K., Nakano T., Kanazawa M., Akimoto S., Hirano T., Kato H., Nishimura T.: Clinical-scale high-throughput human plasma proteome analysis: Lung adenocarcinoma, *Proteomics* 5: 1150-1159, 2005
- 5) Kato H., Tsuboi M., Kato Y., Ikeda N., Okunaka T., Hamada C.: Postoperative adjuvant therapy for completely resected early-stage non-small cell lung cancer, *Int. J Clinical Oncology* 10: 157-164, 2005
- 6) Nakamura H., Fujita K., Nakagawa H., Kishi F., Takeuchi A., Aute I., Kato H.: Expression pattern of the scaffold protein IQGAP1 in lung cancer, *Oncology Report* 13(3): 427-431, 2005
- 7) Tsuboi M, Kato H., Jiang H, et al: Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer, *Anticancer Drugs*. 16(10): 1123-1128, 2005
- 8) Furukawa K, Kato H., Konaka C, Okunaka T, Usuda J, Ebihara Y Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy *Chest* 128(5): 3269-3275 2005
- 9) Nakamura H, Aute I, Kawasaki N, Taguchi, Ohira T, Kato H. Quantitative detection of lung cancer cells by fluorescence in situ hybridization: comparison with conventional cytology *Chest* 128(2): 906-911 2005

2. 学会発表

- 1) Kato, H., History of PDT, 16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, September 10th, 2005, Tokyo

- 2) Kato, H., Tsuboi, M., The new technologies for the diagnosis and therapy of lung cancer, 14th Panhellenic Congress on Thoracic Diseases・December 3rd, 2005, Thessaloniki, Greece
- 3) Kato, H., Tsuboi, M., Recent advances in endoscopic techniques; AF, OCT and EBUS, CALC International Lung cancer Forum of 2005 (6th)・November 11th, 2005, Shanghai, China
- 4) Kato, H., Tsuboi, M., Asamura, H., Japanese Clinical Trials; ongoing & closed, 18th annual meeting of General Thoracic Surgical Club, March 11th, 2005., Florida, USA
- 5) Kato, H., Tsuboi, M., EGFR mutations and EGFR-TK inhibitors in lung cancer, Lilly Asian Advisory Board meeting, June 25th, 2005., Shanghai, China
- 6) Kato, H., Tsuboi, M., Adjuvant chemotherapy for completely resected Non-small Cell Lung Cancer, Lilly Asian Advisory Board meeting, June 25th, 2005., Shanghai, China
- 7) Kato, H., Tsuboi, M., Postoperative adjuvant chemotherapy for early-staged NSCLC, Lung cancer conference in Seoul National University, February 21st, 2005, Seoul, Korea
- 8) Kato, H., Tsuboi, M., Mediastinal lymph node dissection; surgical techniques and survival impact, Korean Thoracic Surgical meeting, February 22nd, 2005, Seoul, Korea

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。

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。解析可能な病理標本は13例で、内訳はPR4例、SD6例、PD3例であった。EGFR変異はPRの4例に認められた。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75歳未満、ECOGのPS 0-1、測定可能病変を有して、主要臓器機能が保たれており、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、2例以上の奏効例があれば40例まで症例を登録し、40例中7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例は貧血で、1例はIIIA期と登録後に判明したため不適格であったので、適格例は40例であった。

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1例（投与期間28ヶ月）であるが、ゲフィチニブ投与を終了した39例中30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30%であった。

観察期間中央値23ヶ月で50%生存期間、1年生存率は各々13.9ヶ月、55%であった。

主な毒性は皮疹が51%、下痢が18%、肝機能障害が36%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、重喫煙者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。なお、4例には奏効例は認められなかった。

登録例42例中16例は組織診で、22例は細胞診で診断されて、4例は外科切除後の再発例であった。その結果、使用可能であった生検例9例を含めて13例の病理組織材料が解析可能であった。内訳はPR4例、SD6例、PD3例であった。EGFR変異は4例で検出され、エクソン19の欠失変異3例、エクソン21コドン858の点突然変異1例であった。EGFR変異4例は全てPR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。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、現状では推奨できる治療法とは言えない。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

ゲフィチニブの急性肺障害は既知の重篤な毒性であるので、危険因子と考えられる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除外条件としたが、4例(10%)に認め、全例とも治療関連死した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikura, S., Ohe, Y., Nihei, K., Kubota, K., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Goto, K., Niho, S., Nishiwaki, Y., Ogino, T. A phase II study of hyperfractionated (HART) after induction cisplatin (CDDP) and vinorelbine (VNR) for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1117-1122, 2005.
2. 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 16: 430-436, 2005.
3. Kubota, K., Nishiwaki, Y., Sugiura, T., Noda, K., Mori, K., Kawahara, M., Negoro, S., Watanabe, K., Imamura, F., Tamura, T., Saijo, N. Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. Clin Cancer Res 11: 5534-8, 2005.
4. Niho, S., Kubota, K., Goto, K., Yoh, K., Ohmatsu, H., Kakinuma, R., Saijo, N., Nishiwaki, Y. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. J Clin Oncol 24: 64-69, 2006

2. 学会発表

1. Sekine, I., Nokihara, H., Sumi, M., Saijo, N., Nishiwaki, Y., Ishikura, S., Mori, K., Tukiya, I., Tamura, T. Docetaxel(D) consolidation therapy following cisplatin(P), Vinorelbine(V) and concurrent thoracic radiotherapy(TRT) in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer(NSCLC). (#7125) 41st ASCO Orland, FL USA. May 13-17, 2005.
2. Kubota, K., Yoh, K., Niho, S., Goto, K., Ohmatsu, H., Tamura, T., Ohe, Y., Kunitoh, H., Sekine, I., Nishiwaki, Y., Saijo, N. Dose intensive chemotherapy for limited stage (LS) small cell lung cancer (SCLC): A phase II study. (#7157) 41st ASCO Orland, FL USA. May 13-17, 2005.
3. Minegishi, Y., Tsukino, H., Gemma, A., Kudo, S., Nishiwaki, Y., Esumi, H. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes: ADH3, ALDH2 and CYP2E1. (#P-298) The 11th World Conference on Lung Cancer Barcelona, Spain, July 3-6 2005
4. Hishida, T., Nagai, K., Yoshida, J., Ishii, G., Nishimura, M., Nishiwaki, Y., Saijo, N. Clinical significance of surgical resection for recurrent non-small cell lung cancer. (#P-874) The 11th World Conference on Lung Cancer Barcelona, Spain, July 3-6 2005
5. Hishida, T., Nagai, K., Yoshida, J., Ishii, G., Nishimura, M., Nishiwaki, Y., Saijo, N. Is surgical resection indicated for solitary NSCLC recurrence?. (#P-875) The 11th World Conference on Lung Cancer Barcelona, Spain, July 3-6 2005
6. Yoshida, J., Nagai, K., Nishimura, M., Ishii, G., Ohmatsu, H., Nishiwaki, Y. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Case selection based on high resolution CT. (#P-935) The 11th World Conference on Lung Cancer Barcelona, Spain, July 3-6 2005
7. Hishida, T., Nagai, K., Yoshida, J., Ishii, G., Nishimura, M., Nishiwaki, Y., Saijo, N. Clinical significance of re-operation for recurrent non-small cell lung cancer. (#45) The 11th World Conference on Lung Cancer Barcelona, Spain, July 3-6 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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
 切除不能III期非小細胞肺癌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 III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療
 分担研究者 中川和彦 近畿大学医学部 助教授

研究要旨：III期非小細胞肺癌に対する治療成績を向上させるための治療戦略として分子標的治療法と放射線療法との併用療法が注目されている。中でも、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤として市販されているゲフィチニブと放射線療法との併用は現実的な治療法として安全性の確認と治療効果に関する情報が求められている。今回、ゲフィチニブ単剤と一般的な放射線療法との併用療法の安全性を確認する目的で臨床第I相試験を計画実施した。

A. 研究目的

III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法は胸部放射線治療と化学療法との併用である。しかしながら、現時点における5年生存率は15%、生存期間中央値は16ヶ月に過ぎない。ゲフィチニブはゲフィチニブ単剤により引き起こされる間質性肺炎の問題もあり、放射線療法との併用には慎重とならざるを得ない。そこでゲフィチニブと一般的な放射線療法との併用療法の臨床第I相試験を計画した。安全性が担保されれば、比較第III相試験をはじめとする新たな標準的治療を確立するための臨床試験を計画することが可能となる。

B. 研究方法

局所進行非小細胞肺癌を対象にゲフィチニブ 250mg/dayを投与開始2週間後より胸部放射線治療を同時併用、合計60Gyを照射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た。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90%とし、閾値を75%、 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ として症例数を設定すると28例が必要となる。治療を開始した28例中24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。本臨床試験は2003年6月から2005年12月までを予定試験期間年、予定症例数28例、追跡期間2年間として開始した。

C. 研究結果

本プロトコルは2003年6月7日に近畿大学医学部倫理審査委員会での承認後、試験継続中である。ゲフィチニブと放射線の併用中、間質性肺炎と思われる有害事象が求められたため、一時本臨床試験は中断を余儀なくされた。また、その後のゲフィチニブをめぐる臨床試験結果が期待された有用性を統計学的に証明することができなかったため、登録が減少し、現在、臨床試験は中止に至っていないものの、新たな登録の無い状況である。

D. 考察

本臨床試験は、EGFRを標的分子としたあたらしい分子標的治療剤ゲフィチニブと放射線の併用療法であり多くの注目を集めた。しかしながら、ゲフィチニブによる間質性肺炎が社会問題となったこと、ゲフィチニブの臨床試験でその臨床的有用性が証明できなかったこと、SWOG0023により放射線化学療法後のゲフィチニブの維持療法が否定されたことなどにより、臨床試験の

続行が不可能な状況となっている。さらに、JCOGにおいて新たな臨床試験が開始になったことも、本臨床試験の存在意義が無くなる原因となっている。今後は、本試験の最終報告書をまとめ、今後の方向性をはっきりとしなければならない。

E. 結論

ゲフィチニブと放射線の併用療法は多くの問題を含んでいるが、安全性や有効性が否定された訳ではないので、本治療法の安全性と有用性を示すための新たな臨床試験を実施することが重要である。

F. 健康危険情報

ゲフィチニブによる間質性肺炎は治療を受ける患者の約4%に認められ1-2%で死亡する。危険因子は、間質性肺炎を有する患者、男性、喫煙者である。有効性と危険性について十分な情報を提供した上で治療することが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Matsui K, Hirashima T, Nitta T, Kobayashi M, Ogata Y, Furukawa M, Kudoh S, Yoshimura N, Mukohara T, Yamauchi S, Shiraishi S, Kamoi H, Negoro S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Yana T, and Fukuoka M. A phase I/II study comparing regimen schedules of gemcitabine and docetaxel in Japanese patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2005; 35: 181-187.
- 2). Ohe Y, Negoro S, Matsui K, Nakagawa K, Sugiura T, Takada Y, Nishiwaki Y, Yokota S, Kawahara M, Saijo N, Fukuoka M, and Ariyoshi Y. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Ann Oncol 2005; 16: 430-436.
- 3). Yoshimura N, Kudoh S, Kimura T, Mitsuoka S, Matsuura K, Hirata K, Matsui K, Negoro S, Nakagawa K, Fukuoka M. EKB-569, a new irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer with acquired resistance to gefitinib. Lung Cancer 2005; 51: 363-368.
- 4). Yonesaka K, Tamura K, Kurata T, Satoh T, Ikeda M, Fukuoka M, Nakagawa K. Small interfering RNA targeting survivin sensitizes lung cancer cell with mutant p53 to adriamycin. Int J Cancer 2006; 812-820.
- 5). Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, Kudoh S, Takada M, Minato Y, Fukuoka M. Phase II study of weekly paclitaxel for Relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006 ; 777-782.
- 6). Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006 in press.

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 限局型非小細胞がんに対する分子標的薬を含んだ治療法の確立

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。併用する化学療法のレジメンの開発も重要である。今年度は併用化学療法としてのタキソテールとCDDP（5日間持続点滴静注法）の有効性と安全性について検討した¹⁾。

A. 研究目的

切除不能進行非小細胞肺癌症例においてタキソテール+CDDP（5日間持続点滴静注法）の併用化学療法（PiD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 は奏効率とし、secondary pointは毒性と生存期間中央値とする。

B. 研究方法

1. 対象：

対象は以下に主な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
- 根治照射不能、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
- 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>

タキソテールは60mg/m²を60分かけて点滴静脈内投与する（day 1）。シスプラチンはタキソテール投与終了3時間後より開始する。

シスプラチン20mg/m²を1日量として、5日間点滴静注を行う。4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

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：当院に入院した未治療で、測定可能病変を有する75歳以下の切除不能肺非小細胞癌43例を対象とした。平均年齢61歳（34～75）、MF: 29/14, III/IV: 19/24, PS 0/1/2: 9/30/4。計105コースが施行され、平均2コース（1～4）であった。奏効率49%（CR1, PR20）で、平均生存期間329日、1年生存率47%であった。副作用はgrade 3 以上好中球減少88%、血小板減少14%、腎機能障害2%（1例）みられた。治療関連死はなかった。進行肺非小細胞癌に対するPiD併用療法は高い奏効率を得られた。主な副作用は好中球減少症であった。

D. 考察：ドセタキセルはシスプラチンと非交叉耐性を有し臨床においてもシスプラチンが無効な症例に対するドセタキセルの有効性が示されている。また、シスプラチンとドセタキセルの併用は相加効果を認めており、両薬剤の主な副作用は異なる。今回のstudyの奏効率は49%であり、単剤に比べ高い奏効率を得られた。他の併用療法と比較してみても、患者の背景因子が異なるために一概に比較評価できないが高い奏効率を得られている。副作用については主に血液毒性であり、非血液毒性は軽度であった。また、治療関連死例はなかった。

E. 結論：進行非小細胞肺癌43例に対し、シスプラチン5日間持続点滴静注、ドセタキセル併用療法の第II相試験を施行した。奏効率49%、1年生存率47%、平均余命329日であった。主な副作用は好中球減少症であった。進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン5日間持続点滴

静注, ドセタキセル併用療法は許容性であり, 有効な治療法と考える。

G. 研究発表

1. Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Kodama T. A phase II study of docetaxel and infusional cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. Chemotherapy 51:120-125, 2005
2. Mori K, Niki N, Kondo T, Kamiyama Y, Kodama T, Kawada Y, Moriyama N: Development of a novel computer-aided diagnosis system for automatic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography. J Comput Assist Tomogr 29:215-222, 2005

3. Kubota K, Nishiwaki Y, Sugiura T, Noda K, Mori K, Kawahara M, Negoro S, Watanabe K, Imamura F, Tamura T, Saijo N: Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. Clin Cancer Res 11: 5534-5538, 2005
4. Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, Yokoi K: Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer. Ann Thorac Surg 80:2026-2031, 2005