

研究の要旨：切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する治療成績の向上を目指し、分子標的薬を含んだ治療法を検討する。胸部放射線治療に新しい分子標的薬である上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤[EGFR-TKI: ZD-1839（ゲフィチニブ）]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安全性有効性確認試験 JCOG0402(phase I/II)を別々に実施する。

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

切除不能 III 期非小細胞肺癌に対し、従来は放射線単独療法が標準的治療であった。しかし最近の複数の無作為比較試験では、放射線と化学療法の合併療法が放射線療法単独に比べ、有意に生存期間を延長させることが証明されつつある。Furuse らは、full dose の MVP 療法と同時胸部放射線治療（分割）群 対 MVP 療法後の逐次放射線治療群との無作為比較試験を行い、前者において奏効率と生存期間が有意に優れることを示した。つまり、胸部放射線治療単独より全身化学療法と胸部放射線治療の併用が、さらにはその同時併用が生存期間の延長に寄与すると考えられている。最近、新規抗癌剤が数多く認可されつつあるが、中でも vinorelbine は他の抗癌剤に比較し、放射線治療と併用した場合、重篤な放射性肺臓炎の頻度は少ない。国立がんセンターの成績でも、同時胸部放射線 60 Gy/30fr/6w、cisplatin 80 mg/m² day 1 と vinorelbine 20 mg/m² days 1&8、4 週毎の合併療法で優れた有効性と安全性が確認された。

最近、新しい分子標的薬であるゲフィチニブが、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ゲフィチニブと同時胸部放射線療法、ならびにゲフィチニブと化学療法＋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。

2.、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 17 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、横浜市立市民病院の単一施設研究である。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したため、レベル 2 (CDDP 60mg/m², Docetaxel 50 mg/m²) に移行した。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。しかしレベル 3 でも grade 3 の脳梗塞が 1 例発生（効果安全性評価委員会の裁定は、偶発的であり治療との因果関係は低いとされた）したため、さらに 3 例追加した。現在レベル 3 (CDDP 60mg/m², Docetaxel 60 mg/m²) の 6 例目が治療中であり、評価可能 14 例中 12 例（87%）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。この結果を受けて第二相試験を行い、既に登録を終了した。現在、最終解析待ちである。

3、研究計画・方法及び倫理面への配慮

a、ゲフィチニブと放射線治療の第二相試験（MF 研究）

治療はゲフィチニブ 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。しかし、その内の 1 例はゲフィチニブ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, 局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン、ビンorelbine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 (phase I/II)

Cisplatin 80 mg/m² day 1 と vinorelbine 20 mg/m² days 1&8, 3週毎投与を2コース施行する。ゲフィチニブについては投与期間に関する『期間延長試験』とし、化学療法2コース day 22より開始し、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。胸部放射線治療は、ゲフィチニブ開始 15 日目より開始し、60 Gy/30 fr/6wで行う。当院は前項 a の試験へ参加したため、第一相試験へは参加しなかったが、第二相試験から参加を開始した。尚、プロトコル改訂により対象症例が、有効性の期待できる腺癌に限定された。当院では、倫理委員会はすでに承認したが、登録はまだ行っていない。

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, H Okamoto, K Watanabe, H Kunikane, et al: Randomized phase III trial carboplatin plus etoposide vs. split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer: JCOG9702. 2005 ASCO annual meeting proceedings late breaking abstracts, Part II of II:1094S, 2005(abstr)

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期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究
 分担研究者 野田 和正 神奈川県立がんセンター 呼吸器科部長

研究要旨：切除不能のⅢ期非小細胞肺癌に対し、ネダプラチン＋塩酸イリノテカン＋同時胸部放射線照射の第Ⅱ相試験を行い、その安全性と抗腫瘍効果の評価を行った。毒性は比較的少なく、現在観察期間中ではあるが治療効果が期待される。

A. 研究目的

切除不能のⅢ期非小細胞肺癌に対する標準的治療法の開発の一環として、ネダプラチン＋塩酸イリノテカン＋同時胸部放射線照射の第Ⅱ相試験を行い、その安全性と抗腫瘍効果の評価を行う。

B. 研究方法

対象は、未治療で、70歳未満の、切除不能のⅢA/ⅢB期で、根治照射可能な非小細胞肺癌で、測定可能病変があり、臓器機能が保たれている例である。治療はネダプラチン50mg/m²（第1,8日目）、塩酸イリノテカン60mg/m²（第1,8日目）を投与し、これを4-5週間隔で2-4コース行い、胸部放射線照射は1日1回2Gyで週5日（計60G）を化学療法1コース目の第1または2日目から開始する。13例の登録時に中間解析し、奏効9例以上で計35例まで登録して効果判定し、8例以下では無効と判断して試験を中止する。症例集積3年、観察期間1.5年を予定する。倫理面への配慮として、説明文書を用いて、1切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌の治療成績の現状、2試験の目的、方法・期待される効果と予想される健康被害（副作用と危険性）とその対処法、3他の治療法（抗がん剤治療、症状緩和治療）、4プライバシーの保護・この試験治療に同意しない場合でも不利益を受けないこと、5この試験治療に同意した後も随時撤回でき、その場合も不利益を受けないこと、6研究結果の説明および還元について、7文書による同意と問い合わせ先について説明する。

C. 研究結果

2002年4月～05年6月までに35例が登録された。内訳は男性26例女性9例、年齢は43～69歳（中央値62歳）、組織型は腺がん21例扁平上皮がん10例、大細胞がん1例、その他2例で、ⅢA期30例、ⅢB期5例であった。治療効果はCR：1例、PR：30例、NC：2例、NE：1例で、奏効率は88%であった。2005年6月の時点で11例の死亡があり、再発は13例に確認されている。毒性として重篤なものは、Grade4の好中球減少1例、白血球減少遷延1例、Grade2の肺臓炎例で、いずれも回復していた。

現在観察期間中であり、今後生存の確認をする予定である。

D. 考察

切除不能の非小細胞肺癌に対する標準的治療としては白金製剤＋新規抗がん剤に胸部放射線照射を同時併用することが勧められているが、特に肺毒性の点で注意を払う必要がある。また、胸部放射線照射に少量のカルボプラチンを連日併用することで放射線の感受性を高めて治療効果を改善する試みも行われている¹⁾。我々は切除不能のⅢ期非小細胞肺癌に対してネダプラチン＋塩酸イリノテカンの化学療法に胸部放射線照射を同時併用する第Ⅱ相試験を行った。その根拠として、ネダプラチンと塩酸イリノテカンの併用化学療法が奏効率や生存期間が良いわりには毒性が比較的少なかったこと（Cancer Chemother Pharmacol. 52(1):73-8, 2003）、高齢者においても安全に施行できることを確認してきたことがある（Experimental Therapeutics Oncology 4:343-348, 2004）。今回はこの併用化学療法を胸部放射線照射と同時施行する第Ⅱ相試験を実施した。骨髄毒性や消化器毒性は軽微であり、肺毒性についても放射線照射が終了して出現する例がほとんどでGrade2程度であり、そのような例では化学療法の施行は2-3コースにとどまっていた。腫瘍縮小効果は良好であり、予後については期待がもたれるところである。

E. 結論

切除不能のⅢ期非小細胞肺癌に対し、ネダプラチン＋塩酸イリノテカン＋同時胸部放射線照射の第Ⅱ相試験を行い、安全性と抗腫瘍効果は良好であった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Atagi S, Noda K, et al. 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.

2) Kubota K, Noda K, et al. 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(15): 5634-8, 2005.

3) Oshita F, Noda K, et al. Genomicwide cDNA microassay screening of genes related to benefits and toxicities platinum-based chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Am J Clin Oncol 28(4): 367-70, 2005.

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 特になし

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期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究

分担研究者 横山 晶 新潟県立がんセンター新潟病院

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。平成15年1月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、平成16年9月で症例登録が終了し、追跡調査中である。

A. 研究目的

局所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が示されている³⁾。今回、放射線と併用する至適レジメンの選択を目的として、進行非小細胞肺癌に対する標準的併用化学療法のひとつであり、なおかつ放射線増感作用を有すると考えられるパクリタキセルとカルボプラチンの併用化学療法と胸部放射線の同時併用療法について、第I相試験の結果に基づいて第II相試験を計画した。

B. 研究方法

プライマリーエンドポイントは全生存期間、セカンダリーエンドポイントは奏効割合・有害事象発現割合である。切除不能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day 1, 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, day1)・パクリタキセル(70mg/m², day1, 8, 15)併用療法を4週毎に2コース以上追加する。予定登録数は

50例、登録期間は1年、追跡期間は登録終了後2年、総研究期間3年間である。本試験は11施設の共同研究として行っている。

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。（倫理面への配慮）本試験に関する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従うこととする。試験についての説明の翌日以降に患者の参加に関する意思を確認、規定の同意文書を用いて同意を取得することとする。

登録患者の同定・照会は登録番号・カルテ番号・患者イニシャルを用いて行い直接患者を識別できる情報が研究事務局のデータベースに登録されないようにした。本試験への参加に際して本研究実施計画書および説明同意文書が各施設のIRBでの承認されていることを要件とした。

C. 研究結果

平成15年1月から平成16年9月の期間に52例が登録された。うち1例がIIB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。プロトコル治療完遂は36例(70.6

%)で、うち化学療法・放射線療法とも延期・休止なく予定通り行えたのは7例であった。44例(86.3%)で予定線量の60Gyの放射線治療が実施された。追加化学療法は42例(82.4%)に実施された(1コース3例、2コース36例、3コース1例、4コース2例)。プロトコル治療中止理由の内訳は、6例が原病の悪化、7例が有害事象であった。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、45%、28%であったが、Grade4の血液毒性は好中球減少3例、6%のみであった。Grade3以上の非血液毒性としては、感染を8%に、食道炎・不整脈を4%に、発熱・好中球減少性発熱・肺障害・便秘・下痢を各々2%に認めたが、Grade4は1例のみであった。抗腫瘍効果ではPRが51例中35例(70.6%)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^{1,2)}、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、耐容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A SCO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予定通り行い、計52例(うち適格例51例)が登録された。今後、平成18年9月に生存・再発様式に関する成績を含めた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・カルボプラチンと胸部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はあるが、耐容性が高く、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

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 three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients : Annals Oncology 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 : Journal of Clinical Oncology 22(2) :254-261, 2004.

3. 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: 195-201, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし。

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（3群比較試験（WJTOG-0105）の放射線治療の品質管理を引き続き検討した。その結果、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を示された。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NPO西日本胸部腫瘍臨床機構(NPO-WJTOG)によって行われた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。また、高精度放射線治療法の確立を目標に、3次元原体照射、強度変調放射線療法（IMRT）が肺癌に対して行えるかの臨床的検討を行う。

B. 研究方法

WJTOG-0105は、局所進行非小細胞肺癌患者に対する同時化学放射線療法の3群ランダム化比較試験で、2001年9月から症例登録が開始され、目標症例数456例を登録し2005年8月に登録終了した。登録症例を対象とし、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。症例検討会はおおよそ1年間隔で4回行った。

C. 研究結果

2004年までにWJTOG-0105に登録され放射線治療検討が完了した348例のプロトコル厳守状況を年度別に検討すると、2001-2002年：2003年：2004年に登録された症例では、「違反なし」が56例（46%）：81例（65%）：69例（67%）、「軽微な違反」は44例（36%）：27例（22%）：24例（23%）、「重大な違反」は21例（17%）：16例（13%）：10例（10%）であった。

「重大な違反」としては、肉眼的腫瘍体積に60 Gy照射されていない、脊髄に44 Gy以上照射された、登録適応外症例、60 Gy以上照射したなどであった。2003年、2004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（ $p < 0.05$ ）、「重大な違反」も年度が進むにつれて減る傾向が見られた。

肺癌は標的体積の呼吸性移動が問題となるため、体内移動の少ない頭頸部腫瘍を対象に耳下腺線量低減を目的とするIMRTを行いその初期臨床効果を検討した。その結果、頭頸部腫瘍では耳下腺線量を低減し、かつ標的体積には約70 Gyの投与が可能で、頭頸部腫瘍の晩期障害である唾液腺障害が防げることが明らかにされた(1)。IMRTでは多方向から照射するため2 Gyの照射に15-20分かかり、線量率効果による効果減弱が懸念される。このため、腫瘍細胞をIMRTで照射しその生物学的効果を検討したが、15-20分程度では通常照射と差がないことが明らかにされた(2)。呼吸性の移動の問題があるものの、肺癌に対しても空間的線量分布の良好なIMRTは有効な照射法となりうると考えられた。

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。肉眼的腫瘍体積が照射野から外れているなどの重大な違反も10%以上に見られた。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を示され、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。

3次元原体照射はすでに肺癌に対して行われ、安全に線量増加が可能であることが示されているが、さらなる高精度照射法であるIMRT

は、肺がんへの適応はまだ実験段階である。頭頸部腫瘍を対象にしたIMRTでは、晩期障害なく局所線量を増加させることが可能であった。今後肺がんへの適応が期待される。

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。将来的にはIMRTなど高精度照射法での線量増加が可能と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Nishimura Y, Nakamatsu K, Shibata T, Kanamori S, Koike R, Okumura M, Suzuki M. Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol* 35:375-379, 2005
2. Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Nishimura Y. Are there dose-rate effects on cell killing following irradiation by intensity modulated radiotherapy (IMRT)? *Austral-Asian J Cancer* 4: 151-154, 2005
3. Yamamoto N, Nishimura Y, Nakagawa K, Matsui K, Fukuoka M. Phase I/II study of weekly docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly cisplatin and concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* (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

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期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究
分担研究者 樋田 豊明：愛知県がんセンター 部長

研究要旨：上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤であるゲフィチニブの感受性規定因子として、非小細胞肺癌症例のEGFR遺伝子変異を調べ、前向き研究を行った。66症例を対象にEGFR遺伝子変異を検索し、その結果に基づきゲフィチニブ投与を行った。その結果、遺伝子変異とゲフィチニブ感受性との間に強い関連性が認められた。

A研究目的

EGFR阻害剤ゲフィチニブ感受性EGFR遺伝子変異が関連している事が報告されている。本研究では切除不能3期非小細胞肺癌に対する分子標的薬を含んだ治療法の開発を目的として、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前向き研究を施行した。

B研究方法

非小細胞肺癌症例を対象として、インフォームドコンセント取得後に診断目的にて採取された検体を用いて、ATP結合領域のEGFR遺伝子変異について検討した。exon19の欠失についてはfragment analysisで、exon21の点突然変異についてはcycleave PCR法を用いて検索した。その結果に基づき、EGFR遺伝子変異症例に対してゲフィチニブの投与を行い、効果はRECIST法により判定した。EGFR遺伝子変異の検索については、IRBにての研究許可後、被験者に遺伝子変異検索と研究の内容について十分に説明し、文書による同意を得て施行した。

C研究結果

前向き研究により、非小細胞肺癌症例66例で検索した結果、27例でEGFR遺伝子変異が認められた。10例でexon19の欠失が、17例でexon21の点突然変異（L858R）が認められた。EGFR遺伝子変異症例のうち21例でゲフィチニブ投与が行

われた。21人中19人が奏効し（CR3人、PR16人）、奏効率は90%と高い感受性を示した。有害事象として皮膚障害、下痢、肝機能障害が認められたが、肺障害の症例はなかった。

D考察

予後の悪い進行肺癌の中でも、III期非小細胞肺癌は低率ながらも一定割合の治療も期待されている。本研究では、治療成績向上を目指して胸部悪性腫瘍の新しい治療法の可能性についての検討を行い、¹⁻⁶⁾ ゲフィチニブの感受性を規定する因子の一つであるEGFR遺伝子変異の存在とゲフィチニブ効果についての前向き研究を行った。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、非小細胞肺癌治療の個別化に関して重要であると考えられた。

E結論

EGFR遺伝子変異とゲフィチニブ感受性との間に強い関連性が認められ、切除不能3期非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの併用に関して、EGFR遺伝子変異等による治療の個別化を考慮する事により治療成績の向上も期待され、治療戦略上重要であると考えられた。

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

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細胞傷害性抗癌剤の開発¹⁾やそれらを様々な組み合わせで抗腫瘍効果を向上させる試み²⁾は重要である。しかしそれには限界もあり、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221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

2005年7月までに221例にゲフィチニブが投与された。その内訳は、男142例、女79例、年齢中央値63才（32～85）、喫煙歴は有りが130例、無しが89例、不明2例、PSは、0が39例、1が121例、2が44例、3が14例、4が3例、組織型は、腺癌が196例、非腺癌24例、その他1例、前化学療法は、無しが31例、有りが187例、不明3例であった。

腫瘍縮小効果は、221例中CRはなく、PR54例（24%）、SD例59例、PD78例、評価不能例30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（27%）、喫煙歴無し（42%）、女性（42%）で奏効率が高い傾向がみられた。

主たる副作用は、皮疹（51%）、下痢（22%）、肝機能障害（20%）、間質性肺炎（7%）であった。間質性肺炎による死亡例は3例（1.4%）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（MST）は、8.0ヵ月であった。腫瘍縮小効果と予後に関しては、PR例のMSTは34.5ヶ月、SD例で9.7ヶ月、PD例で6.3ヶ月、組織型と予後に関しては、腺癌のMSTは9.3ヶ月、非腺癌で4.4ヶ月、喫煙と予後の関係では、非喫煙者のMSTは17.6ヶ月、喫煙者では6.8ヶ月、性別と予後との関係では女性のMSTが16.1ヶ月、男性が7.3ヶ月、初回治療例のMSTは8.4ヶ月、第2次治療以降例では8.1ヶ月、年齢と予後との関係では、65歳未満が7.7ヶ月、65歳以上が10.5ヶ月、Performance statusと予後との関係では、PS0-1のMSTは10.5ヶ月、PS2-4は2.1ヶ月であった。

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221例中PR54例で、奏効率は24%であった。これは、本剤の国際共同第Ⅱ相試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。

生存については、生存期間中央値8.0は、上記国際共同試験における今回と同じ投与量群のそれ（7.6ヵ月）と同じ結果であった。予後と各種因子との相関では、高い腫瘍縮小効果を示した非喫煙者、女性、腺癌で予後が良好であった。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16例（7.2%）に認められ、内3例（1.4%）がこれによる呼吸不全で死亡しており、日本肺癌学会のガイドラインに準拠した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胸部放射線照射+ゲフィチニブ併用に関する試験に臨みたいと考える。

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

未知の情報はなし

G. 研究発表

1) Sugiura T., Ariyoshi Y., Negoro S., Nakamura S., Ikegami H., Takada M., Yana T., and 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.

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. 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 35: 181-187, 2005

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究
分担研究者 今村文生・大阪府立成人病センター・部長

研究目的：EGFR-TKI（EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤）の治療効果は患者により大きく異なり、短期効果を予想する有力な因子としてEGFRの遺伝子変異が報告されている。しかし、外科切除を受ける症例とは異なり、内科症例では検索のための十分量の検体の採取が困難であり、気管支鏡検体等を用いたEGFRの遺伝子変異の解析が可能かどうかの検討が必要である。

研究方法

外科切除を予定している患者を対象として、気管支鏡検査で得られた陽性の細胞検体の一部を保存し、切除された肺がん組織と同時にEGFR遺伝子変異の有無とその内容を検索し、気管支鏡検体での解析がどの程度可能かを検討する。当面、EGFR遺伝子変異を有する可能性が高いと考えられる非喫煙者の腺がん症例を対象として検討を進めている。EGFRのRNAよりcDNAを作成し検討を行う。

研究結果

現在、12組の細胞診検体が採取されており、6組の検体についてEGFR遺伝子変異の検索を開始している。

考察

EGFR-TKIは単独での投与がほとんどで、肺がんの治癒を目的とした積極的治療に導入されているとはいえない。

気管支鏡等で得られる小検体でEGFRの遺伝子変異の解析が安定して施行可能となれば、EGFR-TKIの内科症例への積極的導入が可能となると考えられる。

結論

EGFR-TKIの有効性を判定するためのEGFR遺伝子変異の解析が内科症例で可能かどうかを検討中である。

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

分担研究者 松井 薫 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 肺腫瘍内科部長

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、安全性についての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）を行なった。また切除不能非小細胞肺癌に対するジェムシタビンとドセタキセル併用の第二相試験について報告した

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Nihoらの報告によると奏効率は30%で、女性と非喫煙者がゲフィチニブ感受性を予測する因子である。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）、非喫煙者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。

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月よりスタートし、2006年1月症例登録は終了し、追跡調査中である。

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。

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。

またこの他に、2003年には進行非小細胞肺癌に対するドセタキセルとジェムシタビン併用の第I/II相試験を終了し。ジェムシタビン1000 mg/m² Day 1, 8投与、ドセタキセルは50 mg/m² Day 8で奏効率32.2 %と良好な成績であった（Matsui K, JJ CO, 35:430-436, 2005）。この他、術後局所再発非小細胞がんに対する放射線治療をレトロスペクティブに検討した。奏効率は87%、1年生存率61%、2年生存率30%、4年生存率15%であった（Tada T, Matsui K, Int J Clin Oncol, 10 : 425-428, 2005）。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

分担研究者 河原 正明 国立療養所近畿中央胸部疾患センター 統括診療部長

研究要旨：局所進行非小細胞肺癌患者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を実施し、この治療法の安全性有効性を決定することである。

プライマリ・エンドポイントは安全性である。②当院における肺癌組織中のEGFR変異（exon 18-21）をLightCyclerを用いて検索し、gefitinibの臨床効果との関係を検討した。

B. 研究方法：

①登録対象は肺癌、前治療のないIII期、70歳以下、PS (ECOG) 0-1、測定可能病変（RECIST準拠）を有する、非喫煙者または喫煙指数の少ない患者。治療としてはシスプラチンとビノレルビンの併用化学療法2コース後、ゲフィチニブ（250mg/day、経口、年間）＋胸部放射線治療（ゲフィチニブ開始15日目から、1日1回 2Gy、計30回、総線量60Gy）を行う。②当院でゲフィチニブ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がんセンターでの5症例での安全性が確認されたので、当院でも再承認を受け、平成18年2月2日からこの試験が実施できる体制となった。②ゲフィチニブ治療を受けた当院での非小細胞肺癌16例につき、EGFR変異をLightCyclerで検索した。exon 19のdeletion mutationは4例に認められ、Exon 18のG719S mutationは1例にみられた。他施設との検体を合わせ検索すると、L858R mutationは有意に性、喫煙指数、組織型、分化度と関連した。²⁾

D. 考察：

① 化学療法後、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、

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法であると思われる。2月に登録可能となったので今後この治療法の意義を研究する。②EGFR変異を新しいLightCyclerを用いて検索したが、様々な検査法が提案されている。いずれが治療効果や予後を反映するかや変異でなく遺伝子増幅検査も併用する方がよいのかは今後の検討課題である。

結論：

①JC0G0402を遂行していく。ゲフィチニブと放射線治療との併用の安全性が確認できれば、非喫煙肺癌患者の予後の改善が見込まれる。②遺伝子異常の検索は臨床上重要である。

G. 研究発表：

1. Kawahara. M. Irinotecan in the treatment of small cell lung cancer: a review of patient safety considerations. Expert Opin Drug Saf. 5 303-305 2006
2. Sasaki. H., Shimizu. S., Endo. K., Takada. M., Kawahara. M., Tanaka. H., Matsumura. A., Iuchi. K., Haneda. H., Suzuki. E., Kobayashi. Y., Yano. M. and Fujii. Y. EGFR and ErbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients. Int J Cancer 118 180-184 2006
3. Kawaguchi. T., Matsumura. A., Iuchi. K., Ishikawa. S., Maeda. H., Fukai. S., Komatsu. H., Kawahara. M. Second Primary Cancers in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Successfully Treated with Chemo-radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 36 7-11 2006
4. Atagi. S., Kawahara. M., Tamura. T., Noda. K., Watanabe. K., Yokoyama. A., Sugiura. T., Senba. H., Ishikura. S., Ikeda. H., Ishizuka. N., and Saijo. N. Standard Thoracic Radiotherapy With or Without Concurrent Daily Low-dose Carboplatin in Elderly Patients with Locally of the Japan Clinical Oncology Group (JC09812). Jpn J Clin Oncol 35(4) 195-201 2005

5. Kubota.K.,Nishiwaki.Y.,Sugiura.T.,Noda.K.,Mori.K.,Kawahara.M.,Negoro.S.,Watanabe.K.,Imamura.F.,Tamura.T.,and 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 (15) 5534-5538 2005
6. Endo.K.,Konishi.A.,Sasaki.H.,Takada.M.,Tanaka.H.,Okumura.M.,Kawahara.M.,Sugiura.H.,Kuwabara.Y.,Fukai.I.,Matsumura.A.,Yano.M.,Kobayashi.Y.,Mizuno.K.,Haseda.H.,Suzuki.E.,Iuchi.K.,Fujii.Y. Epidermal growth factor receptor gene mutation in non-small cell lung cancer using highly sensitive and fast TaqMan PCR assay. Lung Cancer 50: 375-384 2005
7. Kawai.H.,Tada.A.,Kawahara.M.,Nakai.K.,Maeda.H.,Saitou.R.,Iwami.F.,Ishikawa.K.,Fukai.S.,Komatsu.H.Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer ---a multicenter study., Lung Cancer 49:63-70 2005
8. Sasaki.H.,Endo.K.,Konishi.A.,Takada.M.,Kawahara.M.,Iuchi.K.,Matsumura.A.,Okumura.M.,Tanaka.H.,Kawaguchi.T.,Shimizu.T.,Takeuchi.H.,Yano.M.,Fukai.I.,and Fujii.Y. EGFR Mutation Status in Japanese Lung Cancer Patients:Genotyping Analysis Using LightCycler. Clin Cancer Res 15: 2924-2929 2005
- Ohe.Y.,Negoro.S.,Matsui.K.,Nakagawa.T.,Sugiura.T.,Takada.Y.,Nishiwaki.T.,Yokota.,Kawahara.M.,Saijyo.N.,Fukuoka.M.,&Ariyoshi.Y.,On behalf of the Amrubicin SCLC Study Group,Phase I – II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer., Ann Oncol. 2005 Mar;16(3):430-6. Epub 2005 Jan 14.

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

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	北里大学医学部呼吸器内科学	教授
	新部 譲	北里大学医学部放射線科学	講師
	三藤 久	北里大学医学部呼吸器内科学	講師

研究要旨：切除不能III期非小細胞肺癌に対する最近の化学放射線同時併用療法の治療成績を分析し、有効性・安全性について検討した。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 (DVH) を用いた評価の妥当性についても検討した。その結果、DVHに配慮した放射線治療計画を行うことで、シスプラチン+ビ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療法は、実行可能な有効な併用療法と考えられた。

A. 研究目的

「切除不能III期非小細胞肺癌に対する化学放射線同時併用療法」の治療成績を分析し、今後の課題について検討した。また、放射線治療計画の妥当性についても前向きに検証した。

B. 研究方法

対象：切除不能局所進行非小細胞肺癌III期、PS0-1の症例で、放射線と化学療法を同時併用する上で十分な心肺機能、ならびに肝、腎、骨髓機能を有する症例を対象とした。

倫理面への配慮：局所進行非小細胞肺癌の標準治療が化学放射線同時併用療法であること、現在の標準的な治療成績、合併症のリスクなどを説明した上で同意を取得した症例を対象とした。

放射線治療法：放射線治療は2Gy/回、週5回の単純分割照射法で計60Gy/30回の照射を原則とし、症例に応じて66Gyまでの照射を行った。脊髄は40Gy照射時に照射野からはずした。また、20Gy照射される正常肺体積の割合 V_{20} が25%未満になるように治療計画を行った。

併用化学療法：シスプラチン（80mg/m²、d1）+ビノレルビン（20mg/m²、d1、8）を用いて、放射線治療期間中の2コースを含む計4コースを原則とし、一部のシスプラチン施行不適例にはカルボプラチン（AUC 2）+タキソール（40mg/m²）週1回を同時併用した。

C. 研究結果

実施症例は27例で、年齢35～71歳（中央値60歳）、男性22例、女性5例、ⅢA期10例、ⅢB期17例、組織型別内訳では、腺癌15例、扁平上皮癌8例、分類不能4例であった。照射線量は40～66Gyで、5例が60Gy未満（50Gy未満2例）であった。

全例の観察期間は2.6～64.4か月（中央値14.6か月）で、観察期間は短いものの全生存率は2年64%、4年48%であった。また、4年以上生存例は3例で、2例は無再発生存中であり、1例は担癌生存中であるが、Gefitinib投与にて経過良好である。

D. 考察

自施設で施行したシスプラチン+ビ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の有効性・安全性について検討した。また、3次元放射線治療計画装置を用いることで、化学療法併用の際には、20Gy照射される肺の体積の両肺全体に占める割合 V_{20} が25%を超えないように計画した。最新の治療計画装置を用いて、計画標的体積PTVへの投与線量計算の際の肺不均質補正の有無による線量誤差について検討を行った結果、肺門・縦隔がPTVに含まれる局所進行がんでは、線量誤差は5%以内であった。したがって、通常の治療では、不均質補正值は用いずに、線量分布の誤差をつねに考慮しながら、治療を行っている。今回の検討では、現在まで重篤な有害事象発症例は認められず、現在のところ従来の治療成績と比較しても治療効果は良好であると考えられる。また、再発例に対してGefitinibを使用することで生存期間の延長も期待できると考えられた。

E. 結論

シスプラチン+ビ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療法は、放射線治療計画に配慮すれば、実行可能な有効な併用療法と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishiyama, H., Kitano, M., Niibe, Y., Uemae, M., Hayakawa, K.: Simple technique to visualize random set-up displacements using a commercially available radiotherapy planning system. *Radiat Med*, 23(3):216-219, 2005.
- 2) Kawamura, S., Takai, D., Hayashi, J., Hayakawa, K., Akashi, M.: Role of mitochondrial DNA in cells exposed to irradiation: generation of reactive oxygen species (ROS) is required for G2 checkpoint upon irradiation. *Journal of Health Science*, 51(3):385-393, 2005.
- 3) Woodhams, R., Matsunaga, K., Kan, S., Hata, H., Ozaki, M., Iwabuchi, K., Kuranami, M., Watanabe, M., Hayakawa, K.: ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci*, 4(1):35-42, 2005.
- 4) Woodhams, R., Matsunaga, K., Iwabuchi, K., Kan, S., Hata, H., Kuranami, M., Watanabe, M., Hayakawa, K.: Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*, 29(5):644-9, 2005.
- 5) 早川和重: 管理・治療: 放射線療法. In: 阿部庄作編. 最新医学別冊: 新しい診断と治療のABC 34「肺癌」. 大阪: 最新医学社, 2005, pp161-168.
- 6) 三藤 久, 益田典幸, 早川和重: 化学放射線療法: 肺癌. *Mebio Oncology*, 2(4): 28-36, 2005.

2. 学会発表

- 1) Kazushige Hayakawa: Chemo-radiotherapy for lung cancer. Japan/ US Cancer Therapy Symposium (J UCTS) on "New horizons of targeted treatment in radiation oncology", Maui in Hawaii, USA, May 18-21, 2005.
- 2) Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Kawamura, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Niibe, H., Hayakawa, K.: Post-treatment FDG-PET can predict the possibility of local control in lung cancer patients treated with definitive radiation therapy. The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain
- 3) Hayakawa, K., Niibe, Y., Kitano, M., Ishiyama, H., Uemae, M., Masuda, N., Yoshimura, H.: 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 (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
- 4) Kawamura, H., Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Sakurai, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Hayakawa, K., Niibe, H.: Analysis of prognostic factors and outcomes in lung cancer patients who were initially diagnosed from manifestation of brain metastases (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
- 5) Kawamura, H., Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Sakurai, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Hayakawa, K., Niibe, H.: Treatment results of intraluminal brachytherapy for roentgenographically occult endobronchial carcinoma (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.
- 6) Kazushige Hayakawa: Radiation therapy for lung cancer in Japan. IAEA/RCA regional training course on brachytherapy for the comprehensive management of lung cancer, June 20-14, 2005, Chiba/Maebashi.

lung cancer patients who were initially diagnosed from manifestation of brain metastases (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.

5) Kawamura, H., Nakayama, Y., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Ishikawa, H., Sakurai, H., Hasegawa, M., Nakano, T., Hayakawa, K., Niibe, H.: Treatment results of intraluminal brachytherapy for roentgenographically occult endobronchial carcinoma (Poster). The 11th world Conference on Lung Cancer, 3-6 July 2005, Barcelona, Spain.

6) Kazushige Hayakawa: Radiation therapy for lung cancer in Japan. IAEA/RCA regional training course on brachytherapy for the comprehensive management of lung cancer, June 20-14, 2005, Chiba/Maebashi.

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: とくになし

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

分担研究者 山本信之 静岡県立静岡がんセンター 部長

研究要旨：Stage IIIB/IVの未治療非小細胞肺癌98例について生存期間に関わる因子について検討した。CBDCA+Paclitaxelの1st-line治療による生存期間に、腺癌、非喫煙者で顕著な延命効果が認められ、その原因としては、2nd-line以降に使用されたEGFR TKIの効果が関わっていることが示唆された。

A. 研究目的

切除不能非小細胞肺癌に対しては様々な化学療法
の検討が行われている(N Yamamoto, et al. Br J Cancer, 2004; T Kurata, et al. Br J Cancer, 2004; G Asai, et al. J Thoracic Oncol, in press)。局所
進行III期については、化学療法と胸部放射線療法の
同時併用療法で優れた治療成績が報告されており (N
Yamamoto, et al. Cancer Chemother Pharmacol, i
n press)、最近では、化学放射線療法に分子標的薬
であるGefitinib (EGFレセプターチロシンキナーゼ
阻害剤：EGF TKI) を組み込む臨床試験が検討されて
いる。しかしながら、Gefitinib は、2nd-lineの化学
療法として既に一般臨床で使用されていることや、G
efitinib を含むEGF TKIの効果は、組織型・喫煙歴の
有無により大きな差があることが知られている。そ
のため、1st-lineとしてEGF TKIを組み込んだ治療方
法を評価するためにOverall survivalが適切かどう
かは不明である。そこで、今回進行肺癌患者を対象
に、2nd-line以降の治療をして使用されたEGF TKI
が、生存期間に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

2002年10月～2005年10月までに静岡がんセンター
で肺癌治療を受けた患者の内、①根治的胸部放射線
治療不能なstage IIIB/IV期の非小細胞肺癌、②初回
治療例、③PS:0または1、④初回治療として、CBDCA
AUC6 + Paclitaxel 200mg/m²の3週毎投与の化学療法
を施行されていること（臨床試験としてCBDCA AUC6
+ Paclitaxel 200mg/m², 3コース施行後引き続きGef
itinibの投与を行ったものは除外）、の条件を満た
した98例を解析対象とした。

本調査の対象となる症例を当院で電子的に管理され

ている臨床データベースから検索し、該当症例につい
て、本調査に必要な次の情報を抽出した。①1st-line
化学療法時の患者背景（年齢、性別、喫煙歴、組織
型、Stage）、②Progression Free Survival (PFS)、
④Overall Survival (OS)、⑤2nd-line以降の化学療法
レジメン。

OSおよびPFSはKaplan-Meier法で作成した。OSは、
1st-line治療開始から死亡までの日数とした。最終の
調査時点で生存している症例は打ち切りとした。PFS
は、1st-line治療開始から客観的な病勢の進行が確認
された日までの日数とし、病勢の進行が認められる前
に死亡した患者は死亡までの日数とした。OS、PFSの
それぞれについて多変量解析を行った。多変量解析に
ついては、Cox比例ハザードモデルを用いて、Stepwis
e regression methodで行った。これらの症例のOS、P
FS、2nd-line化学療法の施行状況と、わが国で行われ
た進行非小細胞肺癌の第III相試験であるFACS (Four
Arm Cooperative Study)におけるCBDCA AUC6 + Pacl
itaxel 200mg/m²の3週毎投与群の成績を比較検討し
た。

C. 研究結果

患者背景は、男性63例 (64%)・女性35例 (36%)、
年齢中央値61歳 (34-78歳)、PS=0 56例 (57%)・PS=1 32
例 (33%)、喫煙歴 有68例 (69%)・無30例 (31%)、組織
型 腺癌74例 (76%)・26例 (24%)、Stage IV 69例 (70%)・s
tage IIIB 29例 (30%)であった。1st-lineのCBDCA+Pacli
taxelの投与は、中央値で3サイクル (1~6)であった。
PFS中央値は146日 (4.8ヶ月)、OS中央値は490日 (16.1
ヶ月)で、1年生存率は65%であった。この結果を、FAC
SのCBDCA + Paclitaxel群の結果と比較すると、PFS中
央値は当院とFACSでほとんど変わらなかったが (4.8
ヶ月対4.5ヶ月)、OS中央値は、当院の方が約4ヶ月優
れていた (16.1ヶ月対12.3ヶ月)。1st-line以後の治
療方法をみると、FACSに比べ当院の方がEGFR TKIの使
用の頻度が高かった (48% vs 6%)。なお、当院でEGF R
TKIが使用された症例47例のうち、

Gefitinibが43例(91%)、Erlotinibが4例(9%)に使用された。

PFS・OSに影響を及ぼす因子について検討する目的で、Stage(IIIB vs IV)、組織型(腺癌 vs その他)、喫煙歴(有 vs 無)、性別(女性 vs 男性)、PS (0 vs 1)で多変量解析を行ったところ、独立した予後因子として選択されたのはPFSは、Stageのみであったが、OSでは、組織型、喫煙歴、PS (0 vs 1)が選択された。多変量解析でOSに大きな影響を及ぼしていた組織型および喫煙歴について、PFSとOSの検討を行った。PFSでは、腺癌 vs その他、喫煙歴無 vs 喫煙歴有ともに有意な差はみられなかった ($P=0.34$, $P=0.077$)。一方、OSでは、腺癌 vs その他、喫煙歴無 vs 喫煙歴有ともに有意な差がみられた (いずれも $P<0.0001$)。特に、喫煙歴では、喫煙歴有のOS中央値が376日に対して喫煙歴無では到達せず、2年生存率も喫煙歴有17%であるのに対し喫煙歴61%と、喫煙歴が無い患者における生存効果が著しく優れていた。

Ist line治療後に化学療法が施行された71例を対象に、OSに影響を及ぼす因子について検討する目的で、組織型、喫煙歴、PS、ドセタキセル使用の有無、およびEGFR TKI使用の有無について多変量解析を行ったところ、組織型、喫煙歴、PS とEGFR TKIの使用の有無が独立したOS延長の因子として選択された ($p=0.0488$)。

D. 考察

これまでの臨床試験でも、Erlotinibは、アジア系、腺癌、非喫煙者が生存期間延長に相関していたと報告されており、Gefitinibの臨床試験の結果でも、東洋人 (9.5ヶ月対5.5ヶ月、 $HR=0.66$) および非喫煙者 (8.9ヶ月対6.1ヶ月、 $HR=0.67$) で生存期間が有意に長かったことが示されている。これらの報告が今回の解析結果からは、EGFR TKIの効果は非喫煙者・腺癌患者で高く、日本人を含むアジア系人種ではその差が顕著であることが示唆される。わが国では、Gefitinibによる肺障害の頻度が高いため、それに対する様々な検討が行われているが(Endo M, et al. Lung Cancer, in press)、肺障害に対する恐怖心のために、医師によってGefitinibの処方状況に大きな差がある。

そのため、わが国でEGFR TKIの治療効果を判断するためには、特に・非喫煙者・腺癌においては、2nd-lineでの使用の影響を排除することが必要であるため、OSよりPFSの使用が推奨される。

E. 結論

CBDCA+Paclitaxelの1st-line治療による生存期間に、腺癌、非喫煙者で顕著な延命効果が認められ、その原因としては、2nd-line以降に使用されたEGFR TKIの効果が関わっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究

分担研究者 武田 晃司：大阪市立総合医療センター 副部長

研究要旨：分子標的治療薬のひとつであるゲフィチニブを投与した進行非小細胞肺癌症例のうち、EGFR遺伝子変異を検索し得た81症例について、変異の有無とゲフィチニブの抗腫瘍効果と生存期間について検討した。EGFR遺伝子変異はゲフィチニブの奏効を予測する因子であり、組織型、および喫煙歴よりも強い独立した予後因子であった。

A.研究目的

本研究の目的は、上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor; EGFR)遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の臨床背景を明らかにし、EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI)であるゲフィチニブの奏効と予後を検討することである。切除不能限局型非小細胞肺癌に分子標的治療薬であるゲフィチニブを組み入れる際、最もその有効性が期待できる対象を絞り込む根拠とする。

B.研究方法

（倫理面への配慮）

ゲフィチニブ投与例の外科切除もしくは生検標本のパラフィンブロックより腫瘍部分を採取し、ダイレクトシーケンス法にてExon18、19、21の変異を解析した。ゲフィチニブの奏効および予後を予測する臨床因子として、性別、組織型、および喫煙歴を取り上げ、EGFR遺伝子変異の関係について検討した。奏効に関してはRECISTに基づいて判定したが、測定可能病変がない症例は病変の数/腫瘍マーカーの増減で判定した。また、ゲフィチニブに対する奏効予測因子については多変量解析を行った。予後に関してはゲフィチニブ投与開始日を基点として計算した。

本研究における倫理面への配慮については、大阪市立総合医療センターの倫理委員会の審査を受け、承認を得ている。生存している被検者には研究の意義を説明し、文書でEGFR遺伝子変異検索の同意を得た。既に死亡している被験者については検体採取時期の状況に応じて倫理委員会で承認を得た検体のみを対象とした。

C.研究結果

本年度の成果はゲフィチニブが投与され、かつ、該当症例の外科切除もしくは生検標本のパラフィンブロックより腫瘍部分を採取し、ダイレクトシーケンスを行えた81例において、EGFR遺伝子変異が奏効を予測する因子であることが示唆されたことである。また、生存期間についてはEGFR遺伝子変異がゲフィチニブ投与により有意に延長させることが示唆された。

81例中、36例(44.4%)にEGFR遺伝子変異を認めた。

変異の種類は、Exon 19のdeletionが17例(47.2%)、Exon 21のpoint mutationが17例(47.2%)、および、その他の変異が2例(5.6%)であった。臨床背景と変異率の関係は、女性/男性(69.0%/17.9%, $p<.0001$)、腺癌/非腺癌(54.8%/10.5%, $p=.0003$)、非喫煙/喫煙(69.7%/27.1%, $p=.0001$)であった。EGFR遺伝子変異を認めた患者での奏効率は63.9%であり、変異を認めなかった患者のそれは4.4%であり、有意な差を認めた($p<.0001$)。EGFR遺伝子変異、性別、組織型および喫煙の有無を多変量解析で検討したところ、EGFR遺伝子変異のみが独立した効果予測因子であった。

生存に関しては、EGFR遺伝子変異を有する患者が有意な生存の延長を認めた(Logrank test; $p=.0014$)。また、女性も有意な予後因子であった(Logrank test; $p=.0020$)。組織型および喫煙の有無を加えた多変量解析においては、EGFR遺伝子変異と女性が有意な予後因子であった。

D.考察

進行非小細胞肺癌に対する化学療法は1990年打に開発された所謂“new drug”の併用療法が研究されたが¹⁾、分子標的薬剤が登場した後は、それらの薬剤を如何に臨床に応用するかが興味の中心となっている。

分子標的薬剤は標的分子が比較的明確であるため、奏効や予後を期待できる対象を絞り込むことができると考えられる。EGFR-TKIであるゲフィチニブは既に臨床導入されている。組織型、喫煙、性別はゲフィチニブの奏効と予後を予測する臨床因子であるが、EGFR遺伝子変異は、標的分子に直接かかわる腫瘍の性質を示すものであり、ゲフィチニブの奏効と予後の予測因子であることが示唆された。

E.結論

EGFR遺伝子変異を有する患者は、EGFR-TKIであるゲフィチニブに奏効し、予後が延長することが示唆され、切除不能限局型非小細胞肺癌において、EGFR遺伝子変異を有する患者を対象にゲフィチニブを含む新しい治療法を開発することが妥当で