

200721009A

厚生労働科学研究費補助金

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の確立に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成20(2008)年 3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成 20 年 4 月 10 日

国立がんセンター総長 殿

住 所 〒631-0007 奈良県奈良市松陽台2-25-21

フリカ ナ フクカ マヒロ

研究者 氏 名 福岡 正博

(所属機関 近畿大学医学部)



平成19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-がん臨床一般-009)

国庫補助金精算所要額 : 金 17,595,000 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。

---

別添 1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

---

別添 2

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

---

別添 3

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

---

別添 4

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

---

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金

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の確立に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福岡 正博

平成20（2008）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 大江裕一郎	----- 5
2. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 西條長宏	----- 8
3. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 西脇裕	----- 10
4. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 中川和彦	----- 12
5. III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療 加藤治文	----- 15
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	----- 17
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 岡本浩明	----- 19
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	----- 21
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	----- 23
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 樋田豊明	----- 25
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 西村恭昌	----- 27
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	----- 29
13. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 武田晃司	----- 31
14. 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の研究 山本信之	----- 33
15. 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	----- 35
16. 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	----- 37
17. 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	----- 39
18. 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	----- 46

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	52

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班  
分担研究課題

分担研究者 福岡正博 近畿大学医学部堺病院 病院長

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、最近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のゲフィチニブを組み込んだ新しい治療法の安全性と有効性を確認することを目的とした。対象症例を臨床病期III期、70歳以下、未治療の肺腺癌で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た。治療方法は、シスプラチンとビノレルビンの併用化学療法を2サイクル投与後にゲフィチニブ250 mg/dayと胸部放射線照射2 Gy1日1回を計60 Gy併用した。Grade2以上の肺臓炎を認めずに治療完遂できることを主要評価項目とし37例を集積することとした。平成20年2月28日までに32例が集積され、現時点ではGrade2以上の肺臓炎で中止した症例はなく、完遂可能な治療法と思われる。現時点での予測生存期間中央値は535日、2年生存率は49.5%で有望な治療法と思われる。

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）、岡本浩明（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）

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、シスプラチンとビノレルビンの2剤併用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。対象は切除不能III A/III B期の腺癌、非喫煙者ないし喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）が400以下あるいは10年以上喫煙していない患者でPS 0、1、20歳以上70歳以下とし、シスプラチン80mg/m<sup>2</sup>をDay 1、ビノレルビン25mg/m<sup>2</sup>をDay 1、8に投与し、これを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、1日1回を週5日で6週間（総量 60 Gy）照射する。この試験の主要評価項目は、グレード2以上の肺臓炎を認めず治療を完遂できた割合とし、その閾値を55%、期待値を90%で $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ とした場合、必要症例数は37例で、登録期間3年6ヶ月、追跡期間1年6ヶ月とした。

A. 研究目的

年間62,000人以上が肺癌で死亡し肺癌は悪性腫瘍死の第1位である。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、肺癌の中で約85%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（TKI）のゲフィチニブが開発された。本研究では、NSCLCの約30%を占める切除不能限局型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

（倫理面への配慮）

本研究では、2剤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開始前に高分解能CT（HRCT）で肺障害のないことを確認するよう配慮した。さらに、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、以下の事項を遵守することとしている。(1)研究実施計画書（プロトコール）をJCOGのプロトコール審査委員会の承認を得た後に各参加施設の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、個人情報保護を厳守する。(4)JCOG試験とし臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織して研究の第3者的監視を行う。さらに、ゲフィチニブによる生存期間の延長は確認されていないなどの新しい情報を逐次患者に説明するよう配慮した。

### C. 研究結果

平成20年2月28日現在32例の症例が登録された。症例の内容は、男性11例、女性21例、年齢中央値60歳(39~69歳)、PS 0が23例、1が9例、非喫煙者17例であった。Grade 2以上の肺臓炎は認めなかった。Grade 3,4の好中球減少、貧血ともに4.5%、発熱性好中球減少症6.7%で他に重篤な血液毒性はなく、Grade 3,4のGOT上昇が20%、GPT上昇が32%、悪心10%、嘔吐3.3%、食思不振13.3%、平成19年11月20日現在の推定生存期間中央値535日、1年生存率90.4%、2年生存率49.5%である。

### 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。肺臓炎は重喫煙者、扁平上皮癌、既存の肺病変のある症例で多く、また、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も示され、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試験)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、本試験で治療された症例で重篤な肺毒性は出現していない。毒性としてはゲフィチニブによると思われるGrade 3,4の肝障害が約3分の1の症例に認められているが完遂可能な治療法であり、現時点での推測生存期間、生存率は比較的良好と思われる。しかし、このような非喫煙者あるいは低喫煙歴の腺癌でⅢ期の症例はきわめて少なく、この治療法の有用性を確認するランダム化比較試験は困難であると思われる。近年、EGFRのヒト化抗体やVEGFをターゲットとした薬剤が出現しており、これらを組み入れた方法が推奨される。

### 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を併用する方法は実施可能な方法と思われる。しかし、非喫煙者、腺癌のⅢ期で70歳以下の症例は少なく、標準治療を目指した第Ⅲ相試験は困難である。したがって、切除不能限局型NSCLCの新しい治療法としては、他の分子標的薬、あるいは新しい殺細胞性抗がん剤を含めた治療法を考えることを結論とした。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ohe Y., Ohashi Y., Kubota K., Tamura T., Nakagawa K., Negoro S., Nishiwaki Y., Saijo N., Ariyoshi Y., Fukuoka M.  
Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann. Oncol.*;18(2):317-23, 2007.
2. Akashi Y., Okamoto I., Suzuki M., Tamura K., Iwasa T., Hisada S., Satoh T., Nakagawa K., Ono K., Fukuoka M.  
The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo. *Br J Cancer*;96(10):1532-9, 2007.
3. Tsuya A., Kurata T., Tamura K., Fukuoka M.  
Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer*;57(2):229-32, 2007.
4. Takeda K., Takifuji N., Negoro S., Furuse K., Nakamura S., Takada Y., Hosono T., Hayasaka S., Nakano T., Araki J., Senba H., Iwami F., Yamaji Y., Fukuoka M., Ikegami H.  
Phase II study of amrubicin, 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a West Japan Thoracic Oncology Group study. *Invest New Drugs*;25(4):377-83, 2007.
5. Okabe T., Okamoto I., Tamura K., Terashima M., Yoshida T., Satoh T., Takada M., Fukuoka M., Nakagawa K.



Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification.

Cancer Res. ;67(5):2046-53, 2007.

6. Tamura K., Nakagawa K., Kurata T., Satoh T., Nogami T., Takeda K., Mitsuoka S., Yoshimura N., Kudoh S., Negoro S., Fukuoka M.

Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses.

Cancer Chemother Pharmacol. ;60(2):285-93, 2007.

7. Yana T., Negoro S., Takada M., Yokota S., Takada Y., Sugiura T., Yamamoto H., Sawa T., Kawahara M., Katakami N., Ariyoshi Y., Fukuoka M.

Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with extensive-disease small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group study.

Invest New Drugs;25(3):253-8, 2007.

8. Ikeda M., Okamoto I., Tamura K., Satoh T., Yonesaka K., Fukuoka M., Nakagawa K.

Down-regulation of survivin by ultraviolet C radiation is dependent on p53 and results in G(2)-M arrest in A549 cells.

Cancer Lett. 248(2):292-8, 2007.

9. Nishimura Y., Nakagawa K., Takeda K., Tanaka M., Segawa Y., Tsujino K., Negoro S., Fuwa N., Hida T., Kawahara M., Katakami N., Hirokawa K., Yamamoto N., Fukuoka M., Ariyoshi Y.

Phase I/II Trial of Sequential Chemoradiotherapy Using a Novel Hypoxic Cell Radiosensitizer, Doranidazole (Pr-350), in Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Wjtog-0002).

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 69(3):786-92, 2007.

10. Kurata T., Okamoto I., Tamura K., Fukuoka M. Amrubicin for non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer.

Invest New Drugs. 25(5):499-504, 2007.

11. Morinaga R., Okamoto I., Furuta K., Kawano Y., Sekijima M., Dote K., Satou T., Nishio K., Fukuoka M., Nakagawa K.

Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation.

Lung Cancer. 58(3):411-3, 2007.

12. Shimizu T., Satoh T., Tamura K., Ozaki T., Okamoto I., Fukuoka M., Nakagawa K.

Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-appraisal Japanese population experience.

Int J Clin Oncol. 12(3):218-23, 2007

13. Yoshida K., Sugiura T., Takifuji N., Kawahara M., Matsui K., Kudoh S., Takada M., Fukuoka M., Ariyoshi Y., Fukuda H., Saijo N.

Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515.

Lung Cancer. 58(3):362-8, 2007.

14. Ozaki T., Tamura K., Satoh T., Kurata T., Shimizu T., Miyazaki M., Okamoto I., Nakagawa K., Fukuoka M.

Phase I study of combination therapy with S-1 and weekly docetaxel for advanced gastric cancer.

Anticancer Res. 27(4C):2657-65, 2007.

15. Marko-Varga G., Ogiwara A., Nishimura T., Kawamura T., Fujii K., Kawakami T., Kyono Y., Tu HK., Anyoji H., Kanazawa M., Akimoto S., Hirano T., Tsuboi M., Nishio K., Hada S., Jiang H., Fukuoka M., Nakata K., Nishiwaki Y., Kunito H., Peers IS., Harbron CG., South MC., Higebottam T., Nyberg F., Kudoh S., Kato H.

Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer.

J Proteome Res. 6(8):2925-35, 2007.

16. Yoshida T., Okamoto I., Okabe T., Iwasa T., Satoh T., Nishio K., Fukuoka M., Nakagawa K.

Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by Akt or Erk.

Int J Cancer. 122(7):1530-8, 2008.

17. Akashi Y., Okamoto I., Iwasa T., Yoshida T., Suzuki M., Hatashita E., Yamada Y., Satoh T., Fukuoka M., Ono K., Nakagawa K.

Enhancement of the antitumor activity of ionizing radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status.

Br J Cancer. 2008.

## 2. 学会発表

1. K. Nakagawa, T. Satoh, I. Okamoto, M. Miyazaki, R. Morinaga, A. Tsuya, Y. Hasegawa, M. Terashima, S. Ueda, M. Fukuoka.

Phase I study of YM155, a first-in-class survivin suppressant, in patients with advanced solid tumors in Japan.

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

2. S. Niho, Y. Ichinose, T. Tamura, N. Yamamoto, M. Tsuboi, K. Nakagawa, T. Shinkai, H. Jiang, Y. Nishiwaki, M. Fukuoka.

Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib versus docetaxel in Japanese patients with non-small cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens.

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

3. Y. Ichinose, K. Nakagawa, T. Tamura, K. Kubota, N. Yamamoto, S. Adachi, Y. Nambu, Y. Nishiwaki, N. Saijo, M. Fukuoka.

A Randomized phase II study of 500 mg/m<sup>2</sup> and 1,000 mg/m<sup>2</sup> of pemetrexid patients (pts) with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who had prior chemotherapy.

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

5. T. Hirashima, K. Nakagawa, T. Kashii, A. Kubo, J. Sasakai, K. Tanaka, S. Sato, T. Kurata, K. Tamura, M. Fukuoka.

Correlative study of EGFR mutations or protein expressions of EGFR, phosphorylated EGFR, HER2, phosphorylated HER2 and IGFR-1 with gefitinib sensitivity in patients with non-small cell lung cancer : Results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTO).

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

6. Y. Iwamoto, H. Saito, K. Nakagawa, T. Kashii, N. Katakami, T. Nakano, T. Kurata, M. Ando, M. Fukuoka.

A randomized phase II study of carboplatin and paclitaxel (CP) versus gemcitabine and vinorelbine (GV) in performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): West Japan Thoracic Oncology Group 00.

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

7. T. Kashii, T. Kurata, K. Takeda, N. Seki, M. Tsuboi, T. Miwa, R. Morinaga, M. Kobayashi, T. Satoh, M. Fukuoka.

A combination phase I study of topotecan with carboplatin for relapsed small cell lung cancer : Results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0202).

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

8. K. Gemba, K. Yamazaki, H. Kunitoh, T. Hida, K. Nakagawa, T. Shinkai, Y. Ichinose, Y. Nambu, N. Sijo, M. Fukuoka.

A phase I/II study of pemetrexed plus cisplatin in Japanese patients with malignant pleural mesothelioma.

43th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, U. S. A. 2007.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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分子標的薬を導入する新しいstrategyが期待されているが、分子標的薬の効果が期待される症例を選択することが極めて重要である。ゲフィチニブは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が、切除不能III期非小細胞肺癌を対象にEGFR遺伝子変異を臨床検査として実施するには、気管支鏡生検、細胞診などの微小検体から、遺伝子変異を検索する方法の開発が望まれる。国立がんセンター中央病院で肺癌手術予定の症例を対象に、気管支鏡および肺針生検で得られた微小検体の遺伝子変異をHRMAで解析する前向き臨床試験を実施した。HRMAによるEGFR遺伝子変異解析は、感度sensitivity 83% (15/18)、特異度specificity 100% (34/34)、精度accuracy 94% (49/52)であり、臨床的に有用な検査方法であると考えられた。

#### A. 研究目的

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が期待されているが、分子標的薬を導入するには、効果が期待される症例を選択することが極めて重要である。分子標的薬ゲフィチニブは、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。切除不能III期非小細胞肺癌を対象にEGFR遺伝子変異を臨床検査として実施するには、気管支鏡生検、細胞診などの微小検体から、迅速・簡便に遺伝子変異を検索する方法の開発が望まれる。

#### B. 研究方法

High-resolution Melting Analysis (HRMA)は、遺伝子変異が存在すると野生型DNAと比較して、二本鎖DNAが、より低温で解離して一本鎖DNAになることを蛍光色素で検出する方法である。国立がんセンター中央病院で肺癌手術予定の症例を対象に、気管支鏡および肺針生検で得られた微小検体の遺伝子変異（エクソン19の部分欠失、エクソン21の点突然変異）をHRMAで解析した結果と切除標本の遺伝子変異をシーケンス法で解析した結果を比較する前向き臨床試験を実施した。

#### C. 研究結果

国立がんセンター中央病院を肺癌の疑い（未確診）で受診し、手術適応と考えられた92例が本試験に登録された。92例のうち術前に、気管支鏡検査もしくは肺針生検で、肺癌の確定診断が得られ、国立がんセンター中央病院で切除が実施された52例が解析対象とされた。52例の内訳は、男性36、女性16；年齢中央値64.5歳、範囲34-84歳；平均腫瘍径27mm、範囲11-56mm；腺がん45、扁平上皮がん5、大細胞神経内分泌がん2；病理病期IA期19、IB期13、IIA期3、IIB期5、IIIA期9、IIIB期2であった。切除標本の遺伝子変異をシーケンス法で解析した結果、5例にエクソン19の部分欠失、13例にエクソン21の点突然変異が認められた。また、この結果は切除標本の遺伝子変異をHRMAで解析した結果と完全に一致

した。しかし、術前の気管支鏡および肺針生検で得られた微小検体の遺伝子変異をHRMAで解析した結果、18例中3例で遺伝子変異が検出できなかった。切除標本のシーケンス法で遺伝子変異が認められなかった34例は、切除標本・術前微小検体のHRMAでも遺伝子変異は認められなかった。したがって、術前微小検体のHRMAでの遺伝子変異解析は、感度sensitivity 83% (15/18)、特異度specificity 100% (34/34)、精度accuracy 94% (49/52)であった。

#### D. 考察

EGFR遺伝子変異の検出方法としては、切除標本を用いてシーケンス法で解析する方法が最も信頼性が高いと考えられる。しかし、切除不能III期非小細胞肺癌の場合、切除標本に準じる比較的大きな組織が得られることは極稀であり、多くの場合には気管支鏡および肺針生検で得られた微小検体を用いてEGFR遺伝子変異の検出をせざるを得ない。しかし、このような微小検体を用いた遺伝子変異解析の信頼性・妥当性を検証する前向き臨床試験は実施されていない。今回の臨床試験で、HRMAによるEGFR遺伝子変異解析の信頼性・妥当性が示された意義は極めて大きいと考えられる。

#### E. 結論

HRMAは迅速、簡便、安価な遺伝子変異解析方法であり、そのEGFR遺伝子変異の検出精度が検証された。感度sensitivity 83% (15/18)、特異度specificity 100% (34/34)、精度accuracy 94% (49/52)であり、HRMAを用いたEGFR遺伝子解析は臨床的に有用な検査方法であると考えられる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized Phase III Study

of Cisplatin plus Irinotecan versus Carboplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Gemcitabine, and Cisplatin plus Vinorelbine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-323, 2007.

2) Okano T, Kondo T, Fujii K, Nishimura T, Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Matsuno Y, Gemma A, Kato H, Kudoh S, Hirohashi S. Proteomic Signature Corresponding to the Response to Gefitinib (Iressa, ZD1839), an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 13: 799-805, 2007.

3) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Phase I Study of Cisplatin Analogue Nedaplatin, Paclitaxel, and Thoracic Radiotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 37: 175-180, 2007.

4) Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe SI, Asamura H, Ohe Y, Maeshima AM, Shibata T, Masuda N, Matsuno Y. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological

features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 98: 1714-1719, 2007.

5) Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, Tateishi U, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Matsuno Y, Furuta K, Tamura T. Epidermal growth factor receptor mutation detection using high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib. *Clin Cancer Res* 13: 5385-5390, 2007.

6) Toyooka S, Takano T, Kosaka T, Hotta K, Matsuo K, Ichihara S, Fujiwara Y, Soh J, Otani H, Kiura K, Aoe K, Yatabe Y, Ohe Y, Mitsudomi T, Date H. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 99: 303-308, 2008.

7) 引野幸司、大江裕一郎. 切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する分子標的治療の現状 胸部放射線療法との併用. *最新医学* 63: 69-73, 2008.

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班  
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 局所進行肺癌の治療成績向上を目指し、ドセタキセルを用いた consolidation therapy、ゲフィチニブを用いた比較試験が行われたがいずれも negativeな結果となった。

#### A. 研究目的

局所進行非小細胞肺癌の標準的治療は放射線化学療法であるがその治療成績向上を目指し新規抗悪性腫瘍薬の導入、consolidation therapy、ゲフィチニブの追加効果、放射線照射方法の検討などが行われている。最近の知見をreviewし今後の臨床試験戦略を考察する。

#### B. 研究方法

局所進行非小細胞肺癌に関する2007年～2008年の臨床試験の学会および論文報告をレビューし、現時点での解決すべき問題点を議論した。この研究はliterature reviewのため倫理的配慮は不要である。

#### C. 研究結果

ASCO2007ではHoosier study groupから放射線化学療法後docetaxelを強化療法として用いる比較試験の結果が報告された。SWOGのphase II studyでは極めてpromisingな結果であったが、この比較試験の結果は完全なnegative studyであった。一方、SWOG0023の追跡結果が報告されたが、放射線化学療法後ドセタキセルの追加治療を行った群に対するゲフィチニブ有無の比較試験結果によるとゲフィチニブ群の生存が有意に不良であった。

#### D. 考察

局所進行非小細胞肺癌の治療成績向上のためには局所治療の改善による局所制御の向上と全身転移に対する全身化学療法の進歩が必要な事は言うまでもない。又、放射線治療だけでは局所制御が困難なため化学療法の同時併用が行われている。Hoosier study groupの報告はSWOG phase II studyの結果を否定する

ものであった。比較試験の重要性が良くわかる成績であった。ゲフィチニブの放射線化学療法例に対するマイナス効果の理由は不明であるが分子標的治療併用の難しさが示された。抗体を用いた集学的治療の意義は今後の検討課題である。ペメトレセートやS1とプラチナ製剤の放射線治療との併用の意義については現在検討が始められている。Full doseの化学療法との併用が可能であれば効果が期待される。

#### E. 結論

局所限局型非小細胞肺癌の臨床試験は最近positive resultがえられていない。様々なpilot phase II studyを十分整理し具体的計画を立案する必要がある。

#### F. 研究発表

1. Sugiyama E, Kaniwa N, Kim S-R, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. J Clin Oncol 2007; 25(1):32-42.
2. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and

- cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18(2):317-323.
3. Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Saijo N, Nishiwaki Y. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity. *Lung Cancer* 2007; 55(3):337-341.
  4. Saijo N. Clinical trials across continents: Drug development challenges regarding international collaborations. *ASCO 2007 Educational Book* 2007; 177-179.
  5. Sekine I, Minna JD, Nishio K, Saijo N, Tamura T. Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(5):329-336. (*Review*)
  6. Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(7):497-504.
  7. Saito Y, Katori N, Soyama A, Nakajima Y, Yoshitani T, Kim SR, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Sugai K, Minami N, Kimura H, Goto Y, Minami H, Yoshida T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamamoto N, Tamura T, Saijo N, Sawada J. CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(7):461-467.
  8. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169.
  9. Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, Saijo N, Nishiwaki Y. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57(3):328-333.
  10. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N, Tamura T. Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(1):17-23. (*Review*)
  11. Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Saijo N, Nishiwaki Y. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 58(1):73-79.
  12. Kaniwa N, Sugiyama E, Kim S-R, Saito Y, Sawada J, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N. Genotype-based methods for anticipating gemcitabine-related severe toxicities may lead to false-negative results. *J Clin Oncol* 2007; 25(30):4855-4856. (*Author reply*)
  13. Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, Kawahara M, Matsui K, Kudoh S, Takada M, Fukuoka M, Ariyoshi Y, Fukuda H, Saijo N. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. *Lung Cancer* 2007; 58(3):362-368.
  14. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata

T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, Saijo N.: Japan Clinical Oncology Group. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):644-649.

15. Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N., Sawada JI. Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* *in press.*

16. Sai K, Saito Y, Sakamoto H, Shirao K, Kurose K, Saeki M, Ozawa S, Kaniwa N, Hirohashi S, Saijo N., Sawada JI. Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1( \*)6 for irinotecan toxicities in Japanese cancer patients. *Cancer Lett* *in press.*

G. 知的財産権の出願・登録状況

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班  
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 西脇 裕 国立がんセンター東病院 部長

研究要旨：EGFR遺伝子解析が可能であり、術後再発例に対して化学療法が行われた非小細胞肺癌70例の治療効果をレトロスペクティブに検討した。EGFR遺伝子変異陽性は28例、陰性は42例。ゲフィチニブは変異陽性例では奏効率は69%、陰性例では5%であった。細胞障害性抗癌剤は変異陽性例での奏効率は31%、陰性例では16%であった。全生存期間の解析では変異陽性例でMST 32.5ヶ月、陰性例ではMST 7.2ヶ月と有意差を認めた。また、一次化学療法でゲフィチニブが投与された群、細胞障害性抗癌剤が投与された群ともに変異陽性例で、生存期間が長くなっていた。しかし、無増悪生存期間（PFS）に関しては、ゲフィチニブ投与群のみで延長を認めた。本試験では、EGFR遺伝子変異陽性例は、細胞障害性抗癌剤でも治療効果が高いことは証明されなかった。EGFR遺伝子変異が非小細胞肺癌の予後因子なのか、90%の症例で投与されているゲフィチニブの効果予測因子かは不明であり、更なる検討が必要である。

A. 研究目的

我々は当院のEGFR遺伝子変異例における、ゲフィチニブおよび細胞傷害性抗癌剤の治療効果、生存についてレトロスペクティブに検討した。評価項目は、奏効率、無増悪生存期間（PFS）、生存期間とした。

B. 研究方法

国立がんセンター東病院において、PCR-direct sequencingでEGFR遺伝子解析（Exon19 or 21）が可能であった肺癌130例のうち、術後再発に対して化学療法が施行された70例について、レトロスペクティブに検討した。統計学的解析には、奏効率は $\chi^2$ 検定、無増悪生存期間と生存期間に関してはlog-rank検定を用いた。本人よりみなし同意を得ている。

C. 研究結果

EGFR遺伝子変異陽性例は28例、陰性例は42例。EGFR遺伝子変異陽性例の背景は年齢中央値58歳（範囲43-72歳）、女性15例、非喫煙者が16例。組織型は腺癌28例、ECOG PS：0-1が26例、2以上が2例であった。EGFR遺伝子変異陰性例は、年齢中央値65歳（範囲42-77歳）、女性24例、非喫煙者が24例。組織型は腺癌35例、扁平上皮癌3例、その他が4例。ECOG PSは0-1が35例、2以上が7例であった。一次化学療法の内訳は、EGFR遺伝子変異陽性例では、ゲフィチニブ単剤が8例、プラチナ製剤を含むレジメンが17例、プラチナ製剤を含まない細胞傷害性抗癌剤が3例。陰性例では、ゲフィチニブ単剤が23例、プラチナ製剤を含むレジメンが15例、プラチナ製剤を含まない細胞傷害性抗癌剤が4例であった。また、三次化学療法までにゲフィチニブが投与されなかった例は、変異陽性例で3例、陰性例で4例のみであった。初回化学療法の奏効率は、ゲフィチニブでは変異陽性例で63%（5/8）、陰性例で9%（2/23）と有意差を認めた（ $p=0.0017$ ）。プラチナ製剤を

含むレジメンでは、陽性例で41%（7/17）、陰性例で20%（3/15）で有意差は認めなかった（ $p=0.24$ ）。プラチナ製剤を含まない細胞傷害性抗癌剤では、ともに奏効率は認めなかった。一次から三次化学療法まで全体の奏効率は、ゲフィチニブでは変異陽性例で69%（18/26）、陰性例で5%（2/39）と有意差を認めた（ $p<0.001$ ）。プラチナ製剤を含むレジメンでは、陽性例42%（8/19）、陰性例で17%（3/18）で有意差を認めなかった（ $p=0.09$ ）。細胞傷害性抗癌剤では、陽性例31%（11/35）、陰性例で16%（5/31）で有意差を認めなかった（ $p=0.15$ ）。全生存期間の解析では、EGFR遺伝子変異陽性例ではMST 32.5ヶ月、1年生存率 93%、2年生存率 75%。陰性例ではMST 7.2ヶ月、1年生存率 31%、2年生存率 10%であり、有意差を認めた（ $p<0.01$ ）。一次化学療法でゲフィチニブの群では、陽性例ではMST 22.7ヶ月、1年生存率 75%、2年生存率 50%。陰性例ではMST 3.8ヶ月、1年生存率 22%、2年生存率 9%であり、有意差を認めた（ $p<0.01$ ）。一次化学療法で細胞傷害性抗癌剤が投与された群では、陽性例ではMST 32.5ヶ月、1年生存率 100%、2年生存率 85%。陰性例ではMST 10.0ヶ月、1年生存率 47%、2年生存率 11%であり、有意差を認めた（ $p<0.01$ ）。PFSに関しては、一次化学療法でゲフィチニブの群では、陽性例ではPFS 10.0ヶ月、陰性例では1.9ヶ月（ $p<0.01$ ）。一次化学療法で細胞傷害性抗癌剤の群では、陽性例ではPFS6.9ヶ月、陰性例では5.5ヶ月であり、有意差は認めなかった（ $p=0.59$ ）。

D. 考察

EGFR遺伝子変異は、予後因子かゲフィチニブの効果予測因子かについては、現時点では不明である。また、近年EGFR遺伝子変異はゲフ



イチニブのみでなく、細胞障害性抗癌剤の効果予測因子の可能性が報告されている。本試験の全生存期間に関する検討で、EGFR遺伝子変異陽性の群で生存期間が長く、予後因子の可能性が考えられるも、90%の症例でゲフィチニブが投与されており、ゲフィチニブの効果予測因子か予後因子かの結論には至らなかった。奏効率、PFSに関しては、ゲフィチニブではEGFR遺伝子変異陽性例で有意に高く、細胞傷害性抗癌剤が投与された例では遺伝子変異陽性群で高い傾向にあるも、有意差は認められなかった。このため、EGFR遺伝子変異が細胞障害性抗癌剤の効果予測因子であることは証明されなかった。

今後、EGFR遺伝子変異陽性患者に対し、プロスペクティブにEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与する群としない群での比較を行うことは難しく、予後因子か予測因子かを解明することは困難であると考えられる。

#### E. 結論

EGFR遺伝子変異陽性例では、陰性例と比較し、全生存期間が有意に長く、ゲフィチニブの奏効率、一次化学療法としてゲフィチニブを投与した場合のPFSについても優っていた。これに対して細胞傷害性抗癌剤に関しては、奏効率が高い傾向にあるも、統計学的な有意差は認められず、本試験では、EGFR遺伝子変異陽性例は、細胞障害性抗癌剤でも治療効果が高いことは証明されなかった。EGFR遺伝子変異が非小細胞肺癌の予後因子なのか、90%の症例で投与されているゲフィチニブの効果予測因子かは不明であり、更なる検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, Nishiwaki Y, Saijo N, Ariyoshi Y, Fukuoka M for the

FACS Cooperative Group: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative study in

- Japan. *Ann Oncol* 2007; 18:317-23.
- 2) Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, Saijo N, Nishiwaki Y. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local v enous toxicity. *Lung Cancer* 2007; 55:337-41.
  - 3) Minegishi Y, Tsukino H, Muto M, Goto K, Gemma A, Tsugane S, Kudoh S, Nishiwaki Y, Esumi H. : Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2 E1 in the Japanese population. *Cancer* 2007; 110:353-62.
  - 4) Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, Saijo N, Nishiwaki Y. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57:328-333.
  - 5) Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Saijo N, Nishiwaki Y. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 58:73-79
- #### G. 知的財産権の出願・登録状況
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班  
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 中川和彦 近畿大学医学部腫瘍内科教授

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の併用療法が注目されている。現在、EGFR-TKIのひとつであるゲフィチニブと放射線療法との併用療法の臨床試験が実施されている。EGFR-TKI s 以外の分子標的治療剤の放射線化学療法における可能性を調べる目的で、抗EGFR抗体であるEMD72000、抗アポトーシス活性を有するサーバイビン発現抑制剤YM155の放射線感受性増感作用を検討した。

#### 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の併用である。抗癌剤化学療法を放射線治療と併用することにより局所制御率を向上させ、結果として延命効果をもたらすことが臨床的証明されている。分子標的治療法はそれ自体腫瘍縮小効果を有さないものも多く、進行肺癌において臨床的有効性が示されなければ、これら分子標的治療法の放射線感受性増強効果を臨床的に評価する機会は失われてしまう。そこで、現在臨床導入が期待されている分子標的治療剤について放射線感受性増強効果について *in vitro*、*in vivo* の実験を行った。

#### B. 研究方法

評価薬物としてEMD72000とYM155の2薬剤を用いた。コントロールとして放射線感受性増感作用が臨床的にも証明されているC225を用いた。それぞれの薬剤はclonogenic assayを用いて増殖抑制効果、放射線治療との併用効果が検討された。実験細胞株としてNCI-H460とNCI-H292の2つの非小細胞肺癌細胞株を使用した。YM155においては、p53が標的分子であるサーバイビンの発現を抑制的に制御していることが知られているため、p53遺伝子の活性化状態の異なる細胞株、H226、H358、H1299、A549、Calu6を追加して調べることにした。動物実験系でも放射線感受性増強効果を検討した。無治療群 (Control) に対して、放射線治療単独群 (radiation10Gy)、EMD72000単独群 (0.05mg、0.5mg)、併用群 (EMD72000: 0.05mg、0.5mg) の6群にてgrowth delay(GD)を比較した。

#### C. 研究結果

放射線照射単独に比べて、EMD72000を併用した場合の90%細胞増殖抑制に必要な放射線照射量の比 (EF=enhancement factor) を

併用効果の指標として用いると、C225のEF値=1.54に対してEMD72000のEF値は200 nM併用時1.29、400 nM併用時1.48を示したため、動物実験モデルにてEMD72000の放射線増感作用を検討した。結果、H460では、放射線照射単独群のGDが11日であるのに対して併用群のGDも11日であり放射線感受性増強作用を認めなかった。また、H292細胞を用いた同様の実験では、放射線照射単独群のGD12日に対して、低用量併用群12日、高用量併用群14日と再増殖抑制期間の延長を認めた。

YM155に関しては基礎的検討として、p53活性化状態の違う肺癌細胞株における放射線照射に伴うサーバイビン発現の経時的変化、YM155投与によるサーバイビン発現の経時的変化を検討した。結果、H460を除く全ての細胞株においてYM155 (100nM) の投与によりサーバイビン発現抑制を認めた。また、例外もあるが、p53正常の細胞株では放射線照射後p53の発現増強後、遅れてサーバイビンの発現が抑制された。

肺癌細胞株を用いて (H292, H460, H1299, A549, Calu6)、clonogenic assay法にてYM155の放射線感受性増強効果の検討を行った。結果、H292=1.12, H460=1.226, H1299=1.30, A549=1.0, Calu6=1.51であり、総じて放射線感受性増感作用を認めたが、細胞株によりその強さは異なっていた。

#### D. 考察

前臨床試験によって、放射線感受性増強効果を有する分子標的治療剤をスクリーニングすることは、臨床開発上、極めて重要なことである。進行肺癌での臨床効果によらず、限局型比小細胞肺癌の臨床開発に進みうるような前臨床実験モデルを開発することが前提となる。今回、検索したEMD72000は、わずかな増強効果を示すにとどまった。YM155に関しては、これから動物実験モデルでの検証を実施する。

これら一つ一つの経験の積み重ねから、信頼できる新しい放射線化学療法の展開が生まれてくるものと期待している。

#### E. 結論

EMD72000、YM155の放射線感受性増強効果が肺癌細胞株を用いた基礎実験により証明された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., Tamura, T., Nakagawa, K., Negoro, S., Nishiwaki, Y., Saijo, N., Ariyoshi, Y., Fukuoka, M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.*, 18(2): 317-333, 2007.
2. Okabe, T., Okamoto, I., Tamura, K., Terashima, M., Yoshida, T., Satoh, T., Takada, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Differential Constitutive Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Bearing EGFR Gene Mutation and Amplification. *Cancer Res.*, 67(5): 2046-2053, 2007.
3. Ikeda, M., Okamoto, I., Tamura, K., Satoh, T., Yonesaka, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Down-regulation of survivin by ultraviolet C radiation is dependent on p53 and results in G(2)-M arrest in A549 cells. *Cancer Lett.*, 248(2): 292-298, 2007.
4. Akashi, Y., Okamoto, I., Suzuki, M., Tamura, K., Iwasa, T., Hisada, S., Satoh, T., Nakagawa, K., Ono, K., Fukuoka, M. The novel microtubule-interfering agent TZT-1027 enhances the anticancer effect of radiation in vitro and in vivo. *British Journal of Cancer.*, 96(10): 1532-1539, 2007.
5. Shimizu, T., Satoh, T., Tamura, K., Ozaki, T., Okamoto, I., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Oxaliplatin / fluorouracil / leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: Post approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol.*, 12(3): 218-23, 2007.
6. Tamura, K., Nakagawa, K., Kurata, T., Satoh, T., Nogami, T., Takeda, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S., Negoro, S., Fukuoka, M. Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 60(2): 285-93, 2007.
7. Ozaki, T., Tamura, K., Satoh, T., Kurata, T., Shimizu, T., Miyazaki, M., Okamoto, I., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Phase I Study of Combination Therapy with S-1 and Weekly Docetaxel for Advanced Gastric Cancer. *ANTICANCER RESEARCH.*, 27(4C): 2657-2666, 2007.
8. Nishimura, Y., Nakagawa, K., Takeda, K., Tanaka, M., Segawa, Y., Tsujino, K., Negoro, S., Fuwa, N., Hida, T., Kawahara, M., Katakami, N., Hirokawa, K., Yamamoto, N., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y. Phase I/II trial of sequential chemoradiotherapy using a novel hypoxic cell radiosensitizer, doranidazole (pr-350), in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (WJOTG-0002). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 69(3): 786-792, 2007.
9. Morinaga, R., Okamoto, I., Furuta, K., Kawano, Y., Sekijima, M., Dote, K., Satoh, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung cancer.*, 58(3): 411-413, 2007.
10. Yoshida, T., Okamoto, I., Okabe, T., Iwasa, T., Satoh, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Matuzumab and cetuximab activate the epidermal growth factor receptor but fail to trigger downstream signaling by Akt or Erk. *Int J Cancer.*, 122(7): 1530-1538, 2008.
11. Sekine, I., Nokihara, H., Takeda, K., Nishiwaki, Y., Nakagawa, K., Isobe, H., Mori, K., Matsui, K., Saijo, N., Tamura, T. Randomised phase II trial of irinotecan plus cisplatin vs irinotecan, cisplatin plus etoposide repeated every 3 weeks in patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Br J Cancer.*, 2008
12. Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer.*, 2008.
13. Takezawa, K., Okamoto, I., Fukuoka, J., Tanaka, K., Kaneda, H., Uejima, H., Yoon, H., Imakita, M., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with  $\alpha$ -fetoprotein production. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(2): 187-189, 2008.
14. Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Iwasa, T., Yoshida, T., Hatashita, E.,

Yamada, Y., Satoh, T., Tamura, K., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines: role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther.*, 7(3):2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし