

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: gefitinibの抗腫瘍効果, 予後に対する化学療法歴の影響について検討する。
方法: 2002年7月から2005年8月に当院でgefitinibによる治療を行なった202人についてretrospectiveに解析した。結果: 年齢中央値は67歳, 女性は87人(43%), 喫煙者は122人(60%)だった。75人(37%)の患者に手術歴, 55人(27%)の患者に胸部放射線治療歴があった。192人(95%)に何らかの化学療法歴があり, 1st. line, 2nd. line, 3rd. lineまたは, それ以降でgefitinibを用いた患者は, それぞれ, 10人(4%), 113人(55%), 79人(39%)だった。全患者の追跡期間中央値は19ヶ月だった。RECIST guidelineにより評価した治療効果はCR:3人, PR:24人, SD:107人, PD:44人で, 奏効率:15%, 病勢制御率:75%だった。当院のgefitinibの中間生存期間, 1年生存率は14ヶ月, 52.6%だった。gefitinibの抗腫瘍効果予測因子は, 腺癌, 手術歴(+), 胸部放射線照射歴(-)だった。生存に関する独立予後予測因子は組織型, PSだった。gefitinibの1st. lineまたは2nd. lineでの使用と3rd. lineまたはそれ以降での使用で, 抗腫瘍効果, 無増悪生存期間に有意差を認めなかった。まとめ: gefitinibの有用性は化学療法歴に関わらないことが示唆された。large scaleでのvalidationが必要と考えられる。

A. 研究目的

非小細胞肺癌におけるgefitinib(Iressa)投与例の抗腫瘍効果, 予後に対する化学療法歴の影響についてretrospectiveに検討する。
本研究の必要性: gefitinibは, IDEAL-1, -2では, プラチナベースの化学療法歴のある切除不能もしくは再発非小細胞肺癌に対して12-18%の奏効率が示された。特に日本人の奏効率は28%であり, gefitinibは, セカンドライン, もしくは, それ以降に用いる治療として, 十分に効果が期待される分子標的薬である。しかしながら, どの段階で, gefitinibを用いるべきかというコンセンサスは得られていない。retrospectiveではあっても化学療法歴によるgefitinibの治療効果の相違について検討する余地はある。

B. 研究方法

2002年7月から2005年8月に当院でgefitinibによる治療を行なった202人についてretrospectiveに解析した。性別は男性115、女性87例(43%)。年齢は35歳~87歳、中央値は67歳。PSは、0-1:166例、2以上:36例。組織型は腺癌:158例、腺癌以外:44例。喫煙歴はなし:80例(40%)。前治療として手術歴あり:75例(37%)、放射線治療歴あり:55例(27%)。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。

C. 研究結果

192人(95%)に何らかの化学療法歴があり, 1st. line, 2nd. line, 3rd. lineまたは, それ以降でgefitinibを用いた患者は, それぞれ, 10人(4%), 113人(55%), 79人(39%)だった。全患者の追跡期間中央値は19ヶ月だった。RECIST guidelineにより評価した治療効果はCR:3人, PR:24人, SD:107人, PD:44人で, 奏効率:15%, 病勢制御率:75%だった。1st lineおよび2nd line使用群(A群)と3rd line以降使用群(B群)の比較において, gefitinib投与開始を起点にした中間生存期間(MST)、1年生存率はA群:14ヶ月、53.7%、B群:13ヶ月、51.3%で両群間に有意差を認めなかった(p=0.8861)。同様にgefitinib投与開始を起点にした無増悪生存期間についてはA群の中央値、1年無再発生存割合は6ヶ月、32.6%、B群でも6ヶ月、37.9%で両群間に有意差を認めなかつ

た ($p=0.8754$)。一方、化学療法開始時を起点にした中間生存期間 (MST)、1年生存率は A群: 21ヶ月、68.3%、B群: 35ヶ月、92.4%であった。

Gefitinibの臨床的効果予測因子に関する検討では、単変量解析で組織性 (腺癌)、手術歴、放射線治療歴が指摘されたが、多変量解析ではいずれの因子も統計学的に有意ではなかった。また、予後因子については単変量解析では非喫煙歴、組織型 (腺癌)、PS、手術歴が指摘されたが、多変量解析では組織型、PSが有意であった。

D. 考察

1st line、2nd lineでgefitinibを用いた群と、3rd line、それ以降でgefitinibを用いた群の初回化学療法開始後の生存期間は、後者の方が長かった。一方、gefitinib開始後の生存期間、無病再発生存期間において、2群間で有意差を認めなかった。すなわち、3rd line、それ以降でgefitinibを用いた群には、予後の良好な症例が含まれていることが示唆された。これらの事実からgefitinibの治療開始は、効果の期待できる集団、すなわち腺癌、PSの良好な症例、あるいはEGFR mutationのある症例においては、いつ治療が行われても良いことが示唆された。

E. 結論

Retrospective研究であり言及はできないが、効果の期待できる集団であれば gefitinibの有用性は化学療法歴に関わらないことが示唆されたlarge scaleでのvalidationが必要と考えられる。今後、前化学療法regimen毎のgefitinibの治療効果の相違についてprospectiveに検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okano T, Kato H, et al.: 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(3): 799-805, 2007
- 2) Nomura M, Kato H, et al.: Polymorphisms, Mutations, and amplification of the EGFR Gene in Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS Medicine 4(4): 715-727, 2007
- 3) Nakamura H, Kato H, et al.: Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Early Pulmonary Adenocarcinomas. Ann Thorac Cardiovasc Surg 13(2):87-91, 2007
- 4) GMarko-Varga G, Kato H, et al: Per-

sonalized Medicine and Proteomics: Lessons from Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Proteome Research 6(8): 2925-2935, 2007

5) Usuda J, Kato H, et al: Photodynamic therapy for lung cancers based on novel photodynamic diagnosis using talaporfin sodium (NPe6) and autofluorescence bronchoscopy. Lung Cancer 58: 317-323, 2007

6) Maeda J, Kato H, et al: Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualization of post operative therapy. British Journal of Cancer 98: 596-603, 2008

2. 学会発表

- 1) Kato H., The present and future photodynamic diagnosis and therapy in pneumology, 11th World congress of the International Photodynamic Association (2007.3.29) Shanghai, China
 - 2) Kato H., Surgery for lung Cancer during past 50 years, International Symposium for Cardio-thoracic Surgery in Shima (2007.7.28) Mie, Japan
 - 3) Kato H., PDD and PDT of lung cancer, present and future, The 7th Korean & The 2nd International Photodynamic Association Symposium (2007.8.25) Korea
 - 4) Kato H., Photodynamic Therapy in Lung Cancer, the 15th Annual International Wu Ho-Su Memorial Symposium on Innovation of Surgery (2007.9.2) Taiwan
 - 5) Kato H., Clinical Experience and Use of Optical Coherence Tomography, 15th Annual Assembly of the American Association for Bronchology, CHEST 2007 (2007.10.21) Chicago, USA
- #### G. 知的財産権の出願・登録状況
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。

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 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ジェムサイタピン(GEM)1000mg/m²（第1、8日）、カルボプラチン（C
BDCA）AUC2（第1、8日）3週間隔投与の有効性と安全性について検討し、今回は中間解析の結果を
報告する3)

A. 研究目的

切除不能進行非小細胞肺癌症例においてweeklyCBDCA+GEM併用化学療法（weeklyCbG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>

GEM1000mg/m²を第1、8日にCBDCA AUC2を第1、
8日にそれぞれ静注した。ここの併用療法は3
週間隔で投与し、これを1サイクルとして、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) minima
x 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 P0=0.20, 期待総効率 P1=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24例を対象とした。平均年齢67歳、MF:
15/9, III/IV:7/17, PS 0/1/2:9/14/1。計76
コースが施行され、平均3コース(1～8)であっ
た。奏効率37.5%(PR9)で、無増悪期間21週、
平均生存期間48週、1年生存率45.8%であった。
副作用はgrade 3 以上好中球減少58.3%、血
小板減少45.8%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weeklyCbG併
用療法は高い奏効率が得られた。主な副作用
は好中球減少症、血小板減少であった。

D. 考察：GEMとプラチナ製剤の併用療法は相乗
効果を認めており、重篤な自他覚的副作用が
少ないことより理想的な併用療法と考えられ
る。進行非小細胞肺癌を対象としたGEM+CBDC
A療法は投与時間も短く、簡便性に優れている
ため外来治療において多く使用されている。
今回のstudyの奏効率は37.5%であり奏効率が
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が得られている。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24例に対し、GEM10
00mg/m²（第1、8日）、CBDCA AUC2（第1、8
日）を3週間隔で投与する併用療法の第II相試
験を施行した。奏効率は37.5%で、主な副作
用は好中球減少症、血小板減少症であった。
この併用療法は高い奏効率を示し、安全性の
面から十分に認容性のある治療法と考えられ
た。今後、本投与方法による試験を継続する
こととし、45例まで集積して最終報告を行う
予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, Miyazawa N: Multidisciplinary treatment for advanced invasive Thymoma with Cisplatin, Doxorubicin, and Methylprednisolone. J Thorac Oncol. 2: 73-78, 2007

2. Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Kodama T: Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy. Cancer

Chemother Pharmacol. 60: 189-195, 2007

3. 森 清志, 神山由香理, 近藤哲郎, 児玉哲郎. 進行非小細胞肺癌に対するゲムシタビンとカルボプラチン併用療法の第II相試験 (中間解析報告). 癌と化学療法 2008 (in press)

2. 学会発表

Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kodama T. Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy. ECCO14, 2007, 9 Barcelona (EJC supplements, 5; 393)

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期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究

分担研究者 横浜市立市民病院 呼吸器科部長 岡本浩明

研究要旨

III期非小細胞肺癌(NSCLC)はheterogeneityに富む疾患であり、切除可能(不能)の定義も曖昧なため、治療指針に関するクリアカットなコンセンサスが得られていない。化学療法、放射線療法、手術のいずれも単独では治療成績が不十分である。プラチナを含む併用化学療法と同時胸部放射線療法は、全身状態良好な切除不能III期NSCLCに対する標準治療の一つである。しかしfull doseの新規抗癌剤+プラチナ併用療法は放射線と同時併用した場合、毒性が増強するため実施困難とされ、抗癌剤を減量するか、スケジュールを変更し分割投与にするなどの試みが行われている。JCOGでは更なる治療成績の向上を目指し、cisplatin+vinorelbine併用化学療法後に、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[ゲフィチニブ(商品名イレッサ)]と胸部放射線を同時併用する第I/II相試験が進行中である。本試験の進捗は遅いが、完遂することが望まれる。

A. 研究目的

切除不能III期NSCLC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。すなわち、化学療法(cisplatin+vinorelbine)後に、イレッサと胸部放射線を加えた併用療法の安全性有効性確認試験:JCOG402(phase I/II)を実施する。

B. 研究方法

切除不能III期NSCLCに対し、従来は放射線単独療法が標準治療であった。しかし複数の比較試験および最近のメタアナリシスにおいて、放射線と化学療法の合併療法は放射線療法単独に比べ、有意に生存が優れることが証明された。Furuseらは、full doseのMVP(mitomycin+vindesine+cisplatin)療法と同時胸部放射線治療群(分割)対 MVP療法後の逐次放射線治療群との比較試験を行い、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。また同様に、RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)の比較試験でも、cisplatin+vinorelbine療法に放射線を併用した場合、逐次照射に比べ同時照射の生存が有意に優れる結果が示された。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。しかし両比較試験とも、用いられたレジメンはcisplatin+第2世代の古い抗癌剤である。IV期NSCLCに対し、優れた延命効果が証明された第三世代の新規抗癌剤は、III期NSCLCに対する検討はいまだ不十分で、至適投与法も確立されていない。V

inorelbineは他の新規抗癌剤に比較して、放射線治療と併用した場合、near full doseの投与が可能であり、重篤な放射性肺臓炎の頻度も少ないとされる。国立がんセンターの第二相試験でも、cisplatin 80 mg/m² day 1とvinorelbine 20 mg/m² days 1&8、4週毎の化学療法と同時胸部放射線60 Gy/30fr/6の合併療法は、優れた有効性と安全性を示すことが報告された。一方、新しい分子標的薬であるイレッサは、従来の化学療法が無効の再発NSCLCに対して、約20%の奏効率と50%程度の症状緩和効果を示すことが、Fukuokaらにより報告された。しかしながら、切除不能III期NSCLCに対するイレッサの検討は不十分である。以上のことを勘案し、JCOGではCDDP+vinorelbine療法後のイレッサ+同時胸部放射線療法の安全性有効性確認試験JCOG402(phase I/II)を開始した。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

化学療法は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。イレッサについては投与期間に関する『期間延長試験』とし、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、イレッサ開始15日目より開

始し、60 Gy/30 fr/6wで行う。当院は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。本試験は当院の倫理委員会で承認され、現在まで2例の登録を行った。

D. 考察

2005年の米国臨床腫瘍学会で、III期NSCLCに対する維持療法としてのイレッサは予後の延長を示さなかった、とする米国の比較試験が発表された。しかし、このJCOG研究では放射線とゲフィチニブを根治目的に同時併用するため、rationaleが根本的に異なっており、試験継続の意義は高いと判断される。

E. 結論

本試験は現在登録中であり結論は得られていない。全体的に試験の進捗は遅いが、完遂することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T and Saijo N on Behalf of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Lung Cancer Study Group. Randomised 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: JCOG 9702. Br J Cancer 97:162-169, 2007.

2. 学会発表

Seki N, Seto T, Okamoto H, Ogura T, Shibuya M, Takiguchi Y, Shinkai T, Masuda N and Watanabe K. Phase I/II study of oral T S-1 and gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell-lung cancer (NSCLC): Thoracic Oncology Research Group Study 0502. J Thoracic Oncol 2:S456(abstr PD4-3-5), 2007.

3. その他

その他、平成19年度に当科は、切除不能III期NSCLCに対し、以下の臨床試験に取り組んできた。

a, 切除不能III期NSCLCに対するcisplatin+doceta-xel(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(cisplatin 60mg/m² day 1, DTX 40 mg/m² day 1)から登録を開始し、現在レベル4(cisplatin 80mg/m², DTX 50 mg/m²)の3例目が重篤な毒性なく終了した。レベル2の1例にGr4の間質性肺炎(治療関連死)、レベル3の1例にGr4の脳梗塞、レベル3の1例にGr3心房細動が出現したが、それぞれJCOG効果安全性評価委員会に報告し、試験続行が許可された(間質性肺炎についてはプロトコル改訂が指示された)。現在評価可能16例中13例にPRを認め、本治療法はpromisingな可能性がある。レベル4がtolerableとなれば、レベル5(cisplatin 80mg/m², DTX 60 mg/m²)への移行が可能となるが、レベル5はわが国の化学療法単独時の推奨用量のため、増量せず試験終了を考慮したい。

b, 切除不能III期NSCLCに対するcarboplatin(CBD-CA)+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ヵ月、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。最終解析が待たれるところである。

c, 高齢者の局所進行NSCLCに対するCBDCA併用胸部放射線 対 胸部放射線単独療法の無作為化比較試験(JCOG0301)

本研究の目的は、高齢者III期NSCLCにおいて胸部放射線療法に対するCBDCAの追加効果の有無を検討する。当院でも9例の登録を行ったが、全体的に症例登録の進捗は遅い。

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 企画調査室長 兼 呼吸器科(内科)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＋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。奏効率、生存率は良好で、毒性も比較的少なく、期待が持てる治療法であることが明らかになった。

A. 研究目的

肺癌の増加に伴い、進行がんに対する治療の開発が喫緊の課題である。その中で多くを占める非小細胞肺癌のうち、切除不能Ⅲ期例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＋イリノテカン併用療法と胸部放射線同時照射の安全性、抗腫瘍効果と生存の評価を行う。

B. 研究方法

対象は、70歳未満の未治療の切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌で、根治照射が可能で、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)、イリノテカン60mg/m²(第1,8日目)を4週間隔で最大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日目から開始した。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。その後、1日以上あけて同意が得られた場合には同意書に患者本人の署名をもらう。

C. 研究結果

2002年4月～05年6月の間に35例が登録された。内訳は男性25例、女性10例で、年齢中央値62歳(43～69歳)、組織型は腺がん22例、扁平上皮がん10例、その他3例で、臨床病期はⅢA期30例、ⅢB期5例であった。治療経過では、Grade2の肺臓炎の2例と血液毒性遅延の1例の計3例が化学療法1コース目で終了になり、残り32例は化学療法が2コース以上で、19例では4コー

スまで施行した。放射線照射は登録された35例全例で60Gyまで施行した。

抗腫瘍効果はCR1例、PR32例、NC2例で、奏効率94.3%であった。34例が治療終了後から1年経過し、生存期間中央値は18ヶ月、2年生存率47.4%であった。Grade4の血液毒性は、放射線照射との併用時の1,2コース目で好中球減少6.0%にあり、3-4コース目では好中球減少16.7%、血小板減少2.1%に見られた。Grade3以上の非血液毒性は、放射線照射併用中にGrade3の嘔吐が1例あったのみである。治療関連死は見られなかった。

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カルボプラチン連日併用で放射線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(Jpn J Clin Oncol 35(4): 195-201, 2005.)。我々は切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対してネダプラチン＋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(J 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程度であった。奏効率94%、生存期間中央値が21.8ヶ月、2年生存率47%と良好な結果であった。

E. 結論

切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌に対し、ネダプラチン＋イリノテカン＋同時胸部放射線照射は安全に施行できる治療法である。今後、大規模試験での治療法選択肢のひとつになると

考えられる。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
今年度はなし
2. 学会発表

今年度はなし

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班
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副院長

研究要旨 局所進行非小細胞肺癌に対しては、プラチナ製剤を含む化学療法と放射線療法の併用が標準治療と考えられており、近年、同時併用が逐次併用より有望とする成績が示されつつある。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の第II相試験を多施設共同で行った。奏効率70.6%、生存期間中央値18.8ヶ月と良好な成績であり、有用な治療法のひとつと考えられた。

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。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。切除不能のIIIA期・I IIB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20Gyの通常分割法、6週間で計60Gy実施。化学療法はday1, 8, 22, 29にカルボプラチン(AUC=2)とパクリタキセル(50mg/m²)を放射線と同時併用、引き続き、カルボプラチン(AUC=6, day1)とパクリタキセル(70mg/m², day1, 8, 15)併用療法を4週間毎に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年間とした。本試験は11施設の共同研究として行った。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1)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した。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した。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/I IIBが21/30例であった。プロトコル治療完遂は35例(68.6%)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41例(80.4%)に実施された(1コース3例、2コース35例、3コース2例、4コース1例)。プロトコル治療中止理由の内訳は、5例が原病の悪化、8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%、27%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6%に、不整脈を4%に、好中球減少性発熱・食道炎・肺障害・下痢を各々2%に認めたが、Grade4は発熱性好中球減少の1例のみであった。抗腫瘍効果ではCR/PRが51例中36例(70.6%)に認められている。生存期間中央値は18.8ヶ月、1/2年生存率が72/46%であった。

D. 考察

新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法は旧抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法の成績を凌駕することが根治照射不能症例において示されており、III期局所進行例においても新規抗癌剤の導入による治療成績の向上が期待される。今回、パクリタキセル・カルボプラチンと放射線療法の同時併用法について検討したが、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た。なお、本併用療法と放

射線の同時併用法は、2002年ASCOでも生存期間が16.1ヶ月と良好な成績が報告されている(LAMP study)。中間解析で試験早期中止基準をクリアできたため症例登録を予定通り行い、計52例(うち適格例51例)が登録された。奏効率70.6%、生存期間中央値18.8ヶ月と良好な成績であり、本治療法は切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する有用な治療法のひとつと考えられた。また、第3世代剤を含む新規抗癌剤を含む放射線化学療法で問題となることの多い高度の肺臓炎・食道炎が少なかったことは特筆される。

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。本療法は耐受性が高く、今後、分子標的治療薬との併用の可能性も期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし(投稿中)

2. 学会発表

小倉高志、塚田裕子、横山 晶、他. 局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセル+カルボプラチン

と胸部放射線同時併用の第二相試験. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. 2007年4月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

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班
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 EGFR遺伝子変異は日本人のゲフィチニブ感受性規定因子の一つであるが、抗癌剤の感受性規定因子である可能性も示唆された。III期非小細胞肺癌では一定割合の治癒が期待されており、治療の個別化による有効な治療法の開発により治療成績の向上が得られる事が期待される。

A. 研究目的

切除不能III期非小細胞肺癌に対する標準的治療法の開発を目的とし分子標的薬を含んだ治療法について検討した。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性例に対する前向き試験で高い有効性が得られたので、本年度はEGFR遺伝子変異症例の化学療法への感受性についてレトロスペクティブに解析した。

B. 研究方法

2004年11月から2006年12月までに当院にてEGFR遺伝子変異の検索が行われた318例のうち変異陽性の未治療非小細胞肺癌48症例を対象として解析した。EGFR遺伝子変異の検索は、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法を用い検討した。

（倫理面への配慮）

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。細胞株に関しては、遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を受け、研究試料提供者の人権及び利益を十分に保護するための研究試料匿名化等の対策を講じている。

C. 研究結果

切除不能非小細胞がんのうち、EGFR遺伝子変異陽性結果が得られた未治療48例の解析集団の内訳は、腺癌47例、多形癌1例で、男性16例、女性32例、年齢中央値62歳（42-84）、喫煙歴あり16例、無し32例、PSは0;21例、1;21例、2;2例、3;3例、4;1例であった。EGFR遺伝子変異はexon19の欠失22例、L858R25例、G719A1例であった。奏効率はEGFR阻害剤ゲフィチニブの1st line; 87%、2nd line; 85%、3rd line;

67%、新規抗癌剤＋プラチナ製剤の1st line line; 32%、2nd line; 19%、3rd line; 22%であった。一方病勢制御率はゲフィチニブの1st line line; 87%、2nd line; 92%、3rd line; 100%、新規抗癌剤＋プラチナ製剤の1st line line; 88%、2nd line; 69%、3rd line; 33%であった。奏効率は新規抗癌剤＋プラチナ製剤に比べてゲフィチニブで高かったが、1st lineの病勢制御率には差は見られなかった。

D. 考察

EGFR遺伝子変異陽性症例の感受性は抗癌剤に比べてゲフィチニブで高かった。しかし、EGFR遺伝子変異陽性群では抗癌剤に対する感受性も高い傾向を示し、1st lineの病勢制御率は90%近い値を示した。EGFR遺伝子変異陽性症例は抗癌剤に対する感受性も高い群である可能性も示唆された。

E. 結論

EGFR遺伝子変異は日本人のゲフィチニブおよび抗癌剤の感受性規定因子である可能性も示唆され、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。III期非小細胞肺癌は一定割合の治癒が期待されており、有効な治療法の開発により治療成績の向上が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagai H, Sugito N, Matsubara H, Tatematsu Y, Hida T, Sekido Y, Nagino, M, Nimura Y, Takahashi T, Osada H. CLCP1 interacts with semaphorin 4B and regulates motility of lung cancer cells. *Oncogene*, 26, 4025-4031, 2007.

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, 786-792, 2007.

Suzuki T, Matsuo K, Hiraki A, Saito T, Saito S, Yatabe Y, Mitsudomi T, Hida T, Ueda R, Tajima K. Impact of non-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case-control study. *Carcinogenesis*, 28, 1718-1725, 2007.

Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, Ueda Y, Mitsudomi T, Horio Y, Hida T, Yatabe Y, Seto M, Sekido Y. Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based compara-

tive genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci.*, 98, 438-446, 2007.

Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res.*, 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期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究

分担研究者 西村 恭昌 近畿大学医学部放射線腫瘍学部門教授

研究要旨

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、安全かつ効果的に行われるためには、放射線治療の標準化、高精度化が必要である。高精度放射線治療法の確立を目標に、三次元原体照射と加速過分割照射を同時化学放射線療法に併用する第I相試験（WJTOG3305）を開始し、推奨線量分割を求めることとした。保有する放射線機器や、放射線治療専門医が常勤することなどの参加施設の条件を絞ることによって、CTシミュレーションや三次元原体照射など高精度放射線治療を用いた臨床試験が実施できている。また、新しく開発された低酸素細胞増感剤PR-350併用の安全性と有効性を局所進行非小細胞肺癌に対する順次化学放射線療法において検討した（WJT0G0002）。肺癌に対するPET-CTシミュレーションの基礎的検討を行なった。

A. 研究目的

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、安全かつ効果的に行われるためには、放射線治療の標準化、高精度化、およびその品質管理の体制の整備が必要である。NPO西日本がん研究機構（WJOG）では高精度放射線治療法の確立を目標に、三次元原体照射と加速過分割照射を同時化学放射線療法に併用する第I相試験（WJTOG3305）を開始し、推奨線量分割を求めることとした。また、新しく開発された低酸素細胞増感剤PR-350併用の安全性と有効性を局所進行非小細胞肺癌に対する順次化学放射線療法において検討した（WJT0G0002）。肺癌に対するPET-CTシミュレーションの基礎的検討を行なう。

B. 研究方法

WJTOG3305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第I相試験で、2006年5月から症例登録が開始された。対象は、登録前にCTシミュレーションによる照射野の設定を行い、V20（20Gy以上照射される肺野の割合）が35%以下であるIII期非小細胞肺癌とし、他の選択基準、除外基準を確認の上で患者への説明と同意を行う。化学療法（カルボプラチン、パクリタキセル）を併用し加速過分割照射1.5Gyを1日2回照射する。照射野の設定はCTシミュレータを用い、照射開始時から病巣限局的照射野に対する三次元照射法とする。線量分布計算は不均一補正を行うこととした。54Gy/36fr/3.6wから開始し、6症例終了時点で線量制限毒性（DLT）が1/3以下となることが判断できる時点でステップアップする。プロトコルどおりの照射が行なわれているかを確保するために、参加施設が集まって放射線治療QA検討会を実施した。

WJT0G0002は、局所進行非小細胞肺癌に対する新規低酸素細胞増感剤doranidazol（PR-350）併用順次化学放射線療法の第I/II相試験である。切除不能IIIA/B期非小細胞肺癌を対象に、導入化学療法後に、PR-350同時併用放射線治療60Gy/30frを施行した。PR-350は第I相では2000mg/m²/day×10回から開始し、20回、30回と増量した。

（倫理面への配慮）

臨床試験の実施に当たっては、参加施設の倫理委員会審査を経て、他の選択基準、除外基準を確認の上で患者への説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

WJTOG3305は、2007年12月時点までに22例が登録され、66Gy/44fr/4.2wのレベル3まで完了し、現在レベル4の症例を登録中である。CTシミュレータや不均一補正を用いた線量計算を必須とする三次元照射法でののはじめての多施設試験であるが、これまでのところ問題なく行っている。放射線治療QA検討会の結果、当初プロトコルどおりの治療計画ができていない施設があった。22例のうち2例に登録適格性違反、1例に放射線治療計画上のプロトコル逸脱が認められている。

WJT0G0002は、37例が登録され、第I相（n=20）では30回投与が可能であったため、第II相（n=17）では30回投与を併用した。37例全例の中央生存期間は15.9月、2年累積生存率は24%であった。局所進行非小細胞肺癌に対する導入化学療法後のPR-350 30回併用胸部放射線治療は、有害事象は許容範囲内で良好な治療成績が期待できる。この臨床試験結果は、文献1)で発表した。

高精度放射線治療法の基盤として、PET/CTシ

ミュレーションが肺がんに対して行えるかの基礎的・臨床的検討を行った。動体ファントムでの実験では、最大FDG活性は動体ファントムの移動距離に依存し低下した。軸断面のPET描出直径はSUV-maxの35%を閾値とすることによりファントム直径とほぼ同じになった。また矢状面では、PET描出長径はファントム直径より大きく描出され、腫瘍の移動範囲を反映できる可能性が示唆された。

D. 考察

これまでの検討で、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ている。さらに多施設臨床試験では施設ごとに保有している放射線機器に大きな格差があり、CTシミュレータがない、あるいは放射線治療計画装置がない施設が参加施設に含まれる場合、放射線治療のプロトコル作成そのものに大きな制約となっている。今回作成したWJTOG3305は、十分な機器を有し、放射線治療の専門医が常勤する施設に限ったプロトコルで、症例適格基準にV20を入れるなど厳密な放射線治療プロトコルが作成できた。QA検討会では、小数例ながら登録適格性違反や放射線治療計画上のプロトコル逸脱が見られ、継続的な放射線治療QAの重要性が示唆される。また、PET/CTシミュレーションは肺がんの高精度放射線治療計画において大きな利点となるものと考えられた。

E. 結論

肺がんに対する化学放射線療法の臨床試験を多施設臨床試験で行う場合、参加施設の条件を絞ることによって高精度放射線治療を用いた臨床試験が実施できる。その場合でも、継続的な放射線治療QAは重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishimura Y, Nakagawa K, Takeda K, Tan

aka 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* 2007; 69 : 786-792

2. 学会発表

1) Nishimura Y, Okubo M, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S, Koike R, Hiroi K, Nishikawa T, Hosono M. Static and moving phantom studies for treatment planning in an integrated PET/CT system. Presented at the 49th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Los Angeles, CA, USA, Oct. 28-Nov. 1, 2007

2) Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Koike R, Okubo M. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancers and esophageal cancers. Presented as an invited speaker at the 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & the 5th S. Takahashi Memorial International Joint Symposium. Sendai, Japan, September 7-9, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 切除不能限局型非小細胞肺癌の新しい治療法の検討

分担研究者 根来俊一 兵庫県立がん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について、EGFR遺伝子変異の検索も含めて効果予測因子並びに予後因子の解析検討を行った。ゲフィチニブによる治療を選択するにあたっては、EGFR遺伝子変異の検索を行い、その結果を見て判断することが有意義であると考えられる。

A. 研究目的

ゲフィチニブは、分子標的治療薬の一つであるが、そのリスク・ベネフィット比を向上するためには、従来の細胞傷害性抗悪性腫瘍剤に対する以上に、症例選択が重要である。そこで、進行再発非小細胞肺癌に対し、ゲフィチニブを投与した症例について、バイオマーカーを含む臨床的背景を検討し、予後改善に関連する予測因子の検討を行った。

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月から2005年6月までの3年間に、当施設でゲフィチニブを投与された221例の再発・進行非小細胞肺癌である。

臨床的評価項目として、性、年齢、喫煙歴、Performance status (PS)、組織型、前化学療法歴について検討した。腫瘍縮小効果の基準としてRECISTを、毒性評価基準として米国NCIのCTCA (ver. 3)を用いた。

外科切除ないし生検で得られた106例の標本でEGFR遺伝子変異の検索を行った。このうち91例の標本でEGFR遺伝子変異の解析が可能であった。この検討は、愛知県がんセンター中央病院との共同研究として同病院で行った。

解析方法としては、腫瘍縮小症例における各種因子との相異はFisherの直接検定を、喫煙係数とEGFR遺伝子変異率とは χ^2 検定を、生存期間の検定はlog-rank検定を用い、各種因子の生存への関与についてはCox回帰モデルを用いて多変量解析を行った。

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。

(倫理面への配慮)

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。また、EGFR遺伝子変異の検索研究にあたって、当施設倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

本年度は、EGFR遺伝子変異の検索を行った91例について、他の臨床的因子、特に喫煙係数との相関に関する検討、並びに予後因子に関する多変量解析を行った。

EGFR遺伝子変異の検索が行えた91例中、変異なし：あり、63：28例 (Exon19 deletion：19例、Exon21 point mutation：9例)であった。EGFR遺伝子変異有無別の腫瘍縮小効果 (奏効率) は、変異有症例で71% (20/28)、変異無症例で11% (7/63)であり、両群間に有意差 ($p < 0.001$) を認めた。

全例の生存期間中央値 (MST) は8.0ヵ月であったが、EGFR遺伝子変異有無別のMSTは、変異有症例で24.9、変異無症例で7.4ヶ月であり、両群間にlog-rank検定で有意差 ($p < 0.001$) を認めた。

喫煙係数 (Brinkman index) と予後に関しては、Brinkman index (BI) 0：1-500：500-1000：1000以上のMSTは、14.5：9.5：6.9：4.0ヶ月で、喫煙係数の低い群で予後良好であった。

EGFR遺伝子変異検索可能91例と喫煙との相関をみると、有EGFR遺伝子変異症例28例における非喫煙者：喫煙者のMSTは、34.5：24.9ヶ月、無変異症例63例における非喫煙者：喫煙者のMSTは、8.0：7.3ヶ月であった。有変異症例では禁煙者でも喫煙者でも有意に予後良好であったが、有変異症例間では、禁煙者と喫煙者の間に予後に有意差を認めなかった。すなわち、喫煙・非喫煙状況を固定した場合、EGFR遺伝子変異の有無が予後に有意な影響を与えるが、EGFR遺伝子変異の有無を固定した場合、喫煙・非喫煙は予後に反映しなかった。

全症例における予後因子の多変量解析では、非喫煙者、腺癌、PS0-1が有意な予後良好因子であった。EGFR遺伝子変異検索可能91例における多変量解析では、PS0-1及び有EGFR遺伝子変異症例のみが、独立した有意な予後良好因子であった。

D. 考察

全例における予後因子の多変量解析では、非喫煙者、腺癌、PS0-1が有意な予後良好因子で

あったが、EGFR遺伝子変異検索可能例における多変量解析では、PSO-1及び有EGFR遺伝子変異症例のみが、独立した有意な予後良好因子であった。

EGFR遺伝子変異検索可能例と喫煙との相関では、有EGFR遺伝子変異症例では禁煙者でも喫煙者でも有意に予後良好であったが、有変異症例間では、禁煙者と喫煙者の間に予後に有意差を認めなかった。

つまり、喫煙・非喫煙にかかわらず、EGFR遺伝子変異の有無が予後に有意な影響を与えるが、逆の条件は成立しなかった。すなわち、EGFR遺伝子変異の有無が、より本質的な因子と考えられる。

E. 結論

多変量解析の結果も考慮すると、EGFR遺伝子変異の有無が、ゲフィチニブ治療における最も重要な独立した効果予測因子であり、且つ予後因子であると考えられる。喫煙の有無は、その代用因子として位置付けられると考える。ゲフィチニブによる治療を選択するにあたっては、EGFR遺伝子変異の検索を行い、その結果を見て判断することが有意義であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Satouchi M, Negoro S, Funada Y, Urata Y, Shimada T, Yoshimura S, Kotani Y, Sakuma T, Watanabe H, Adachi S, Takada Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib. Br J Cancer 2007; 96: 1191-1196.

2. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sa

wa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T, Fukuoka M. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). Br J Cancer 2008; 98: 907-914.

3. Nishimura Y, Nakagawa K, Takeda K, Tanaka M, Segawa Y, Tsujino K, Negoro S, Fuma 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 Radiation Oncology Biol Phys 2007; 69: 786-792.

2. 学会発表

田村大介、里内美弥子、島田天美子、浦田佳子、吉村将、根来俊一、高田佳木、船田泰弘、小谷義一。進行期非小細胞肺癌のゲフィチニブ治療における予後予測因子の検討。第47回日本呼吸器学会学術講演会（2007.5.10-12、東京）。

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 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臨床腫瘍科部長

研究要旨 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤とシスプラチン併用化学療法に胸部放射線療法を同時併用することは、切除不能限局型非小細胞肺癌の有用な治療法であることが示唆された。

A. 研究目的

切除不能限局型非小細胞肺癌の標準的治療法はシスプラチンを含む化学放射線療法であり、放射線の照射タイミングは同時併用が強く薦められている。新しいシスプラチン併用レジメンであるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤（以下、TS-1）とシスプラチン併用化学療法と胸部放射線同時併用療法の毒性と有用性を検討する目的でパイロットスタディーを行った。

B. 研究方法

対象は切除不能、臨床病期III期の非小細胞肺癌とした。年齢は70歳以下、ECOG PSが0-2、放射線照射野は片肺の2分の1以下で、十分な臓器機能を有した患者を適格とした。間質性肺炎、肺線維症の合併は除外した。治療方法は、TS-1（80 mg/m²/日）を14日間投与の14日間休薬、シスプラチン（60mg/m²）を第1日目に投与し、28日間を1コースとして、計4コース施行した。化学療法の最初の2コースの間には、胸部放射線治療（2 Gy/日×30回、Total 60 Gy）の同時併用を行った。（倫理面への配慮）被検者には本治療法の意義を説明し、文書で治療に対する同意を得た。

C. 研究結果

2006年4月から10月までの7ヶ月間に9例の患者に対して本治療法を施行した。患者背景は、年齢中央値が56歳（範囲：35-70歳）、男女比は7：2、組織型は腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌がそれぞれ4/3/2であった。PSは0-1が7例、2が2例であり、臨床病期はIIIAが1例、IIIBが6例、術後再発が1例であり、残りの1例はガンマナイフでコントロールされた脳転移巣を有するIV期症例であった。また、この症例はカルボプライン+パクリタキセル併用化学療法が施行されていた。その他の症例は術後再発症例を除いて未治療であった。化学療法が4コース完遂されたのは6例（67%）で、60 Gyの放射線治療が完遂されたのは8例（89%）であった。

抗腫瘍効果はRICISTに基いて判定したところ、全例、4週間の効果持続期間も確認してPRと判定できた。9例の生存期間中央値は13.3ヶ月で1年生存率は55.5%であった。観察期間はまだ十分ではないが、20.2ヶ月を超えて無再発生存中の患者が存在する。有害事象は、CTCAEで判定すると、Grade 3の白血球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、および血小板減少はそれぞれ22%、78%、11%、および11%であった。Grade 3以上の放射線食道炎と皮膚障害はそれぞれ22%と11%であった。他に放射線肺臓炎などの重篤な有害事象はなく、十分に耐用可能な毒性であった。

D. 考察

TS-1とシスプラチンの併用化学療法は進行非小細胞肺癌に対しても有用なプラチナ併用レジメンのひとつと思われる。1990年代に開発された抗癌剤とプラチナ製剤の2剤併用がIV期では標準であるが、III期症例に対して放射線療法と同時併用する場合、毒性のためfull doseの化学療法は不可能である。本研究よりTS-1+シスプラチン併用療法はfull doseで放射線療法と安全に併用でき、治療効果に関しても十分期待できることが示されたと考える。現在、西日本がん研究機構他で、本治療法の多施設共同研究が行われているが、その結果に期待したい。

E. 結論

TS-1とシスプラチンの併用化学療法と胸部放射線同時併用療法は、切除不能限局型非小細胞肺癌に対して、十分耐用可能であり、有用であることが示唆された。第II相試験の結果を待って、次期第III相試験の試験治療としたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表

清田秀美、今橋由美子、徳永伸也、住谷充弘、
武田晃司、菓子井達彦、瀧藤伸英、舟木壮一
郎、中嶋 隆、高濱 誠、山本良二、多田弘
人、池田裕子、田中正博：当院における局所
進行非小細胞肺癌に対するTS-1+Cisplatin+
放射線同時併用療法の経験. 第85回日本肺癌学
会関西地方会、2007. 2. 3.

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
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：

前年度にIIIA/IIIB期の未治療切除不能非小細胞肺癌に対するCDDP+TS-1と胸部放射線治療の同時併用療法において、3DCRTを使用した胸部放射線照射量の増量試験を実施している。66, 70, 74Gyと増量する予定で、66Gyまでの安全性が確認され、現在70Gyの照射量での症例を登録中である。

A. 研究目的

TS-1は tegafur (FT)、gimeracil (CDHP) 及び oteracil potassium (Oxo)の三成分を含有する5-FU系新規抗癌剤である。非小細胞肺癌に対して単剤でも奏効率22.5%が報告され、さらにシスプラチン(CDDP)との併用で奏効率47.3%、生存期間中央値11ヶ月、1年生存率45%と良好な成績が示されている。5-FUは放射線の増感作用が期待できることより、放射線との併用療法がよく検討されているが、TS-1は経口剤であることより持続的な5-FUの投与を容易に行なうことが可能で、より放射線の増感作用が期待される。そこで、我々は、切除不能III期非小細胞肺癌に対するCDDP+TS-1併用療法と放射線療法の同時併用療法第II相試験実施し、その結果を前年度に報告した。奏効率は85.7%(4/28)と非常に良好であり、有害事象もgrade3の食道炎、肺臓炎が、それぞれ4.8%、8.7%とこれまでの治療方法と比較しても軽微であった。

近年、三次元照射などの放射線照射装置の性能向上に伴い、従来より高用量の照射が可能となってきたこと、放射線照射量を増量することにより、治癒率を向上させる試みが検討されている。

そこで我々は、CDDP+TS-1併用療法と胸部放射線療法の同時併用療法において三次元照射を用いた放射線量増量の第I/II相試験を計画した。本試験は、静岡がんセンターと癌研有明病院との共同研究である。

B. 研究方法

主な選択条件は、①根治的胸部放射線治療可能なstage IIIA/IIIB期の非小細胞肺癌、②初回治療例、③PS:0または1、④十分な主要臓器機能を有している、⑤被験者から文書による同意が得られている、ことなどであり、照射範囲については、肺のV20が30%以下となるなど各臓器について詳細な規定を設けた。さらに放射線照射方法の品質保証の検討のために、国立がんセンターがん対策情報センター内のサーバーでRT計画をuploadし、施設相互で計画チェックを実施することにした。

化学療法は、CDDP 60mg/m² day1 +TS-1 40mm/m²/日 day1~14を3~4週毎に4コースまで実施する。胸部放射線療法は、2Gy/回/日を化学療法1コース目day2より開始した。三次元照射を必須とし、照射範囲は予防照射野なしで、CT、PETで陽性病変のみを照射範囲とした。放射線量増加はLevel 1:66Gy/33回から開始し、Level 2 :70Gy/35回、Level3:74 Gy/37回とした。1 Level6例を登録し、6症例終了時点でDLTが1/3以下となることが判断できる時点（急性毒性観察期間90日間）でレベルアップ可能とした。

DLTの定義は、悪心嘔吐、食道炎を除くGrade3以上の非血液毒性およびその他のGrade4以上の毒性（ただし好中球減少は8日以上継続するGrade 4の毒性）である。有害事象の程度は、NCI-CTC version3で判定した。

本試験の実施計画書・説明同意文書は、実施施設のIRBで審査され、承認されている。

C. 研究結果

2007年12月までにLevel 1の6例が登録された。急性毒性観察期間90日間におけるDLTは発熱性好中球減少の2例であったことより、2008年2月よりLevel 2の登録を開始している。

D. 考察

局所制御率の向上を目的として、三次元照射を用いることにより胸部放射線治療のdose escalationが試みられている。Haymanらは胸部放射線単独による三次元照射の第I相試験を行い、狭い照射野の場合は102.9Gyまで安全にdose escalationができると報告している。またRosenmanらはカルボプラチン+パクリタキセル(225mg/m², d1, 22)の先行化学療法後にカルボプラチン(AUC2, d1.7.15.22.29.36.43)、パクリタキセル(45mg/m², d1.7.15.22.29.36.43)同時併用で60-74Gyの三次元照射を施行し、MSTは26か月と良好な治療成績を報告しており、これらの性成績を元に、米国では化学放射線療法において胸部放射線60Gyと74Gyの無作為化比較試験が進行中である。

そこで、我々は、CDDP+TS-1と通常の60Gyの

胸部放射線との同時併用で良好な治療成績が得られたことから、局所制御向上とそれによる生存期間の延長を期待して胸部放射線治療の線量増加試験を計画した。Bradleyらは転移のない領域リンパ節を予防的に照射野に含めなくても、照射野外領域リンパ節単独再発の頻度は低いと報告しており、今回の試験でも予防的領域リンパ節照射は行わないことにした。これにより照射体積が小さくなるため有害事象の軽減が期待できる。なおステージング並びに病巣限局的照射野の精度を上げるため、病期診断時PETを施行することとした。ステップアップのための急性毒性観察期間は治療開始後90日間とした。放射線治療の線量増加試験において、急性期有害事象のうち食道炎や肺臓炎は、照射後2-3カ月の範囲で発生することが多く、米国トライアルなどでも最低90日間の経過観察期間をおいていることによる。

本試験において実行可能性が確認されれば第II相試験への移行を計画している。

E. 結論

切除不能IIIA/IIIB期の非小細胞肺癌に対して、CDDP+TS-1と三次元照射を用いた胸部放射線の同時併用療法において、66Gyは耐用可能であり、現在70Gyでの認容性を検討している。

F. 健康危険情報

現時点でのDLTは発熱性好中球減少であり、未知なる重篤な有害事象は発現していない。

G. 研究発表

2009年度のAmerican Society of Clinical Oncologyに発表予定