

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 讓 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
石山博條 北里大学医学部放射線科学 助手

研究要旨：前年度に引き続き、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、その有効性・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prospectiveに検討した。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、Dose-Volume Histogram (DVH) を用いた放射線治療計画の妥当性についてもprospective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、骨髄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V20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2コース行い、放射線治療後にはビノレルビンを25mg/m²に増量して2コース行うことを原則とした。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6回同時併用した。

C. 研究結果

対象症例は50例で、年齢35～71歳（中央値61歳）、男性40例、女性10例、IIIA期17例、IIIB期33例、組織型別内訳では、腺癌29例、扁平上皮癌16例、分類不能5例であった。照射線量は40～64Gyで、7例が60Gy未満（50Gy未満4

例）であった。Grade 3以上の重篤な放射線肺臓炎は1例のみであった。

全例の観察期間は2.6～87.9か月（中央値17.8か月）で、観察期間は短いものの全生存率は2年59%、5年31%であった。また、7例が初回再発部位が脳転移であった。5年以上生存例は3例で、2例は無再発生存中であり、1例（腺癌）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、20Gy照射される肺の体積の両肺全体に占める割合V20に配慮すれば重篤な有害事象の発生はある程度回避できると考えられた。さらに、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・縦隔が臨床標的体積（PTV）に含まれる局所進行がんでは、標的内の線量誤差はほぼ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頻度は許容範囲内であり、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) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (Hypo FXSR T) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2(7 Suppl 3):S94-100, 2007.
- 2) Yuzuru Niibe, Meijin Nakayama, Takashi Matsubayashi, Hiroomi Takahashi, Masashi Kitano, Makito Okamoto, Kazushige Hayakawa: Effectiveness of concurrent radiation therapy with UFT or TS-1 for T2N0 glottic cancer in Japan. Anticancer Res. 27(5B):3497-500, 2007
- 3) Yuichiro Ohnuma, Masaya Toda, Mamoru Fujita, Kanako Hosono, Tatsunori Suzuki, Yasuhumi Ogawa, Hideki Amano, Kazushige Hayakawa, and Masataka Majima: Blockade of an Angiotensin Type I Receptor Enhances Effects of Radiation on Tumor Growth and Tumor-associated Angiogenesis by Reducing Vascular Endothelial Growth Factor Expression. Biomed Pharmacother, in press, 2008.
- 4) 早川和重(分担): 肺癌の放射線治療. 北村諭・工藤翔二・石井芳樹・編: 別冊・医学のあゆみ「呼吸器疾患—state of arts」ver. 5,

医歯薬出版, 東京, 2007, pp.162-164.

- 5) 早川和重(分担): 定位放射線照射の問題点は? 永井厚志, 吉澤靖之, 大田 健, 江口研二・編: 2008-2009 EBM呼吸器疾患の治療. 中外医学社, 東京, 2007(11月), 348-351.
 - 6) 早川和重: 肺腫瘍の放射線治療. 安間文彦監修: 呼吸ケアのための呼吸器疾患辞典(呼吸器ケア2007年冬季増刊〈通巻63号〉), メディカ出版, 東京, 2007(12月), 236-242.
 - 7) 早川和重(分担): 肺癌に対する放射線治療はどのように行うの? 加藤治文監修, 平野 隆, 坪井正博編集: 徹底ガイド・肺癌ケアQ&A, 総合医学社, 東京, 2008年
 - 8) 早川和重: 高齢者肺癌放射線治療適応と問題点および放射線療法の現状と将来展望. 癌の臨床, 52(12):811-819, 2006.
 - 9) 早川和重: Current Organ Topics肺癌: II I. 肺癌の放射線療法. 癌と化学療法, 34(8):1211-1214, 2007.
 - 10) 早川和重: 肺癌の放射線療法の進歩—定位照射, 重粒子線治療など—. Medical Practice, 25(1):79-83, 2008.
2. 学会発表
- 1) 早川和重: 肺癌放射線治療の進歩と今後の課題. 第66回日本医学放射線学会学術集会・シンポジウム1「肺癌の診断と治療」, 横浜, 平成19年4月13日~15日.

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班
分担研究課題 切除不能限局型小細胞肺癌の新しい治療法の研究

分担研究者 河原 正明 国立病院機構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。軽喫煙者にもゲフィチニブのベネフィットが示唆された。喫煙者におけるEGFR変異を検索中である。

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 喫煙因子におけるゲフィチニブの抗腫瘍効果についての臨床的検討。

B. 研究方法

- ① 登録対象は肺腺癌、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、一年間) + 胸部放射線治療 (ゲフィチニブ開始15日目から、1日1回2 Gy、計30回、総線量60 Gy) を行う。
- ② 2002年9月から2003年12月まで、当院でゲフィチニブを投与された喫煙者114例について、喫煙量と抗腫瘍効果および予後との関係を検索した。さらに症例のEGFR変異を検索するためIRBに諮り承認を得る。その後、PCR-invader法を用いて変異を測定する。腫瘍マーカーとの関連も追求する。

(倫理面への配慮)

- ①の研究においては臨床審査委員会の承認を得た。患者の文書同意を得た後に研究に参加していただいた。
- ②の研究は過去の検体から遺伝子を検索するので、予めIRBでの承認を得た。この研究をホームページおよび院内に掲載・掲示した。

C. 研究結果

- ① 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。現在までに5例が登録された。女

- 性4例、男性1例である。ゲフィチニブ+放射線治療でも重篤な副作用は見られていない。
- ② EGFR変異測定することがIRBで承認された。これをホームページに掲載するとともに院内においても掲示した。77例の検体を調べる予定である。

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より、肺臓炎の発生が無いことを確かめた後放射線治療を併用することは安全性を考慮した上での投与方法であると思われる。2月に登録可能となり、5例が登録され、治療は重篤な副作用なく進行している。この治療法の意義を研究中である。
- ② EGFR遺伝子の変異と腫瘍マーカーおよび喫煙量との関係をさらに今後検討する。

E. 結論

- ① JCOG0402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されれば、非喫煙腺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临床上重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki.H., Endo.K., Okuda.K., Kawano.O., Kitahara.N., Tanaka.H., Matsumura.A., Iuchi.K., Takada.M., Kawahara.M., Kawaguchi.T., Yukiue.H., Yokoyama.T., Yano.M., Fujii.Y. Epidermal growth factor receptor gene amplification and gefitinib sensitivity in patients with recurrent lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2007 Oct 12; in press

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 effus

ion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. Lung Cancer. 2007 58; 362-368

Sasaki.H., Endo.K., Takada.M., Kawahara.M., Kitahara.N., Tanaka.H., Okumura.M., Matsumura.A., Iuchi.K., Kawaguchi.T., Kawano.O., Yukiue.H., Yokoyama.T., Yano.M., Fujii.Y. EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer. Lung Cancer. 2007 58; 324-328

Nishimura.Y., Nakagawa.K., Takeda.K., Tanaka.M., Segawa.Y., Tsujino.K., Negoro.S., Fuwa.N., Hida.T., Kawahara.M., Katami.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: 786-92.

2. 学会発表
該当なし

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 松井 薫 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 医務局長

研究要旨 高齢者に対するゲフィチニブ単剤の有効性 などが明らかになった。

A. 研究目的

切除不能非小細胞肺癌に対する有効な化学療法をみいだすために①高齢者の未治療進行肺腺癌症例におけるゲフィチニブの多施設共同第II相試験（WJTOG 0402-DI）を終了した。②行非小細胞肺癌に対する標準的治療のひとつであるパクリタキセル+カルボプラチンの治療におけるpremedicationを検討した。③この他、プラチナ製剤を含む化学療法における味覚障害の発現と治療の検討をおこなっている。

B. 研究方法

①70歳以上の未治療進行肺腺癌症例を対象としてゲフィチニブの多施設共同第II相試験（WJTOG 0402-DI）をおこない30例が登録された。②進行非小細胞肺癌に対する標準的治療のひとつであるパクリタキセル+カルボプラチンの治療において、パクリタキセルに対する従来の前投薬（前日よりステロイドを使用し、パクリタキセル使用当日はステロイド、経口ジフェンヒドラミン、静注H1-blockerを使用する）と、現在一般化してきているshort premedication（パクリタキセル使用当日のみ前投薬を行なう）の安全性をレトロスペクティブに検討し、今後の対策を考えた（文献3）。③についてはプラチナ製剤を含む化学療法施行例において、レトロスペクティブに検討し、亜鉛製剤の有効性が示唆された。現在味覚障害の程度の測定、血中亜鉛値の測定、亜鉛製剤の使用の第二相試験をおこなっている。

（倫理面への配慮）

施設IRBの承認を得ておこなっており、この研究に参加を拒否する権利が保証される。またプライバシーは厳重に保護される。以上は説明文書に明記され、文書によるご本人の同意を必要としている。

C. 研究結果

①70歳以上の高齢者未治療肺腺癌症例30例に対しておこなった第二相試験では、ゲフィチニブ単剤治療は奏効率23%、症状コントロール率50%の成績を示した。全生存期間は11.9ヶ月、1年生存期間は48%であった。有害事象としてはGrade3,4の発疹、食欲不振、肝機

能障害、低ナトリウム血症がそれぞれ7%に認められたが肺障害は認められなかった。②ステロイド、経口ジフェンヒドラミン、静注H1-blockerを使用するshort premedicationにおいては、前日にもステロイドを使用する従来型の前投薬に比べてhypersensitivity reactionの頻度が高かった。現在ステロイド、経口ジフェンヒドラミン、静注H1-blockerを使用するshort premedicationから、経口ジフェンヒドラミンをレスカルミン注（ジフェンヒドラミンと臭化カルシウム配合剤）に変更したmodified short premedicationでは、hypersensitivity reactionを認めなかった。③についてはレトロスペクティブな調査（文献6）では、30症例の白金製剤を含む抗癌化学療法を受けた症例で11例（36.7%）に味覚障害が認められた。味覚障害を呈した11例中7例に血清亜鉛値 $64 \cdot \text{g/dl}$ 以下の低下を認め、味覚障害のなかった19例中3例に血清亜鉛値の低下を認めた。味覚障害と血清亜鉛値の低下に有意な相関を認めた（ $p=0.0227$ ）。また男性の方が女性に比べ有意に低下を認めた（ $p=0.0235$ ）。現在プロスペクティブに検討中である。

D. 考察

高齢者未治療肺腺癌症例においてゲフィチニブ単剤治療は有望な治療と思われ、高齢者に対する標準的治療と考えられている、ナベルピン、タキソールあるいはジェムシタビンの単剤治療を対照として第III相比較試験を検討している。②short premedicationによるパクリタキセル+カルボプラチンの治療では、パクリタキセルに対する前投薬は工夫の余地があると考えた。経口ジフェンヒドラミンをレスカルミン注（ジフェンヒドラミンと臭化カルシウム配合剤）に変更したmodified short premedicationではhypersensitivity reactionがよくおさえられていると考えた。

E. 結論

①高齢者未治療肺腺癌症例においてゲフィチニブ単剤治療は有望な治療と思われた。②short premedicationによるパクリタキセル+カルボプラチンの治療では、パクリタキセルに対する前投薬は工夫の余地があると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawahara K., Kobayashi M., Sasada S., Matsui K., Iwasaki T.; Metastatic serous adenocarcinoma arising in the adnexa uteri and forming pleural cysts on the diaphragmatic pleura. Intern Med. 2007; 46 (2):71-72.

2. Kawahara K, Nagano T, Matsui K, Kawai T, Iwasaki T.; Pleural sarcomatoid malignant mesothelioma consisting of histiocytoid cells.

Pathology International 2007;57(4), 229-231.

3. Sasada S, Hirashima T, Nakamura Y, Takimoto T, Furukawa M, Kobayashi M, Nitta T, Matsui K, Kawase I.; Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reaction.

Int J Clin Oncol 2007;12(4):274-278,

4. Yoshida K, Suguura T, Kakifuji 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: JCOG9515.

Lung Cancer 2007 58:362-368.

5. He P, Naka T., Serada S, Fujimoto M, Tanaka T, Hashimoto S, Shima Y, Yamadori T, Suzuki H, Hirashima T, Matsui K, Shiono H, Okumura M, Nishida T, Tachibana I, Norioka N, Norioka S, Kawase I. Proteomics-based identification of alpha-enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer.

Cancer Sci., 2007 98(8):1234-40.

6. 中多陽子, 平島智徳, 金銅葉子, 徳岡良恵, 今里仁美, 岩田香, 大森由佳理, 大和章宏, 清水三郎, 長尾貞子, 松井薫, 阿部典子. 胸部悪性腫瘍治療中の味覚障害における亜鉛の関与とポラプレジンク口腔内崩壊錠の効果 (レトロスペクティブスタディー). 癌と化学療法 in press.

2. 学会発表

別紙

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

松井薫 平成19年度学会発表一覧

	氏名	発表課題名	学会名	発表形式
1	井原祥一・緒方嘉隆 大牟田清・川瀬一郎 横田総一郎・松井薫 谷尾吉郎・今村文生 大崎匡・立花功	PD91 進行非小細胞肺癌に対するクリニ カルパスを用いた Weekly Paclitaxel + CBDCA 併用療法の 検討	第47回 日本呼吸器学会学術講演会 東京都・東京国際フォーラム 2007/5/10~12	ポスターディス カッション
2	鈴木秀和・平島智徳 小林政司・笹田真滋 岡本紀雄・北井直子 大谷安司・辻野和之 小森千佳・寺田晴子 松井薫・河原邦光 川瀬一郎	PP198 間質性肺疾患を合併した腫瘍陰影 の検討	同上	ポスター
3	澤幸幸・江口研二 福岡正博・根来俊一 千場博・坂英雄 光富徹哉・多田弘人 一瀬幸人・松井薫 片上信之・坪井正博 瀬戸貴司・山本信之 倉田宝保・田中研治 石黒崇・村上晴泰	PP320 肺癌患者向け療養のてびきの作成 について	同上	同上
4	K.kubota, K.Nagai YNishiwaki, T.Sugiura, S.Tsuchiya, KMatsui, A.Tada, YNishimura, MKawahara,	17062 Attitudes about chemotherapy for Japanese patients with or Without cancer:Doctors,nurses, And the general public.	同上	ポスター
5	笹田真滋・上原暢子 辻野和之・寺田晴子 小森千佳・森下直子 南俊行・松梨達郎 鈴木秀和・岡本紀雄 小林政司・平島智徳 松井薫・永野輝明	OR5-6 肺末梢小型病変における気管支鏡 診断率と、診断成功に係る因子の 多変量解析	第30回日本呼吸器内視鏡学会 学術集会 東京都・東京ドームホテル 2007/6/7~8	一般口演

6	辻野和之・笹田真茲 上原陽子・寺田晴子 小森千佳・森下直子 南俊行・松梨達郎 鈴木秀和・岡本紀雄 小林政司・平島智徳 松井薫・永野輝明 河原邦光・太田三 川瀬一郎	ORI0-1 縦隔肺門リンパ節および末梢病 変に対するTBNAの検討	同上	一般口演
7	笹田真茲・河原邦光 小林政司・道田知樹 道田知樹・上原陽子 寺田晴子・小森千佳 辻野和之・鈴木秀和 岡本紀雄・平島智徳 永野輝明・太田三 宮澤輝臣・川瀬一郎 松井薫	W4-6 高周波ナイフ (TTknife) を用い た 胸腔鏡下胸膜生検法	同上	ワークショップ
8	山越言貴・松梨達郎 平島智徳・小森千佳 南俊行・笹田真茲 鈴木秀和・岡本紀雄 小林政司・松井薫 永野輝明・河原邦光 川瀬一郎	1 肺癌治療経過中における薬剤起因 性血小板減少症の1例	第86回 日本肺癌学会関西支部会 大阪・薬業年金会館 2007/07/14	一般口演
9	本多英弘・寺田晴子 平島智徳・南俊行 小森千佳・山越言貴 森下直子・鈴木秀和 笹田真茲・岡本紀雄 小林政司・松井薫 狩野孝・池田直樹 中根茂・岩崎輝夫 太田三徳・永野輝明 河原邦光・川瀬一郎	27 当院におけるIV期非小細胞肺癌の 長期生存例についての検討	同上	一般口演

10	南俊行・寺田晴子 辻野和之・小森千佳 森下直子・鈴木秀和 岡本紀雄・笹田真滋 小林政司・平島智徳 松井薫・川瀬一郎	32 当センターにおける悪性胸膜中皮 種に対するCDDP+pemetrexedの 使用経験	同上	一般口演
11	小森千佳・笹田真滋 平島智徳・杉田泰則 山越信貴・寺田晴子 辻野和之・南俊行 鈴木秀和・岡本紀雄 小林政司・松井薫 河原邦光・永野輝明 北井直子・鈴木秀和 嶋田和貴・上原暢子 松梨達郎・川瀬一郎	38 屈曲鉗子 (STAF) を用いた経気管 支生検が診断に有用であった悪性 リンパ腫の1例	同上	一般口演
12	池田直樹・狩野孝 中根茂・岩崎輝夫 太田三徳・鈴木秀和 笹田真滋・岡本紀雄 小林政司・平島智徳 松井薫・永野輝明 河原邦光	42 特異な病理組織像を呈した粘表皮 癌の1切除例	同上	示説
13	Sasada,shinji Kawahara,Kumimitu Kobayasi,Masashi Iwasaki,Teruo Michida,Tomoki Hirasima,Tomonori Suzuki,Hidekazu Okamoto,Norio Matui,Kaoru Miyazawa,Teruomi	C4-01 Thoracoscopic en-bloc pleural biopsy using an insulation-tipped diathermic knife for unexplained pleural effusion	12 th World Conference on Lung Cancer Seoul,Korea,September 2-6,2007	口演

14	Nishimura, Takashi Katakami, Nobuyuki Kobayasu, Masashi <u>Matui, Kaoru</u> Takeda, Koji Uezima, Hisao Iwamoto, Yasuo Sugiura, Takamune Fukuoka, Masahiro Yosida, Hiroshige Aragane, Naoko	P3-121 Phase II study of gefitinib as a first-line therapy in elderly patients with lung adenocarcinoma (WJTOG 0402-D1)	同上	ポスター
15	Tamura, Tomohide Nishikawa, Yutaka Watanabe, Koshiro Nakagawa, Kazuhiko <u>Matui, Kaoru</u> Takahashi, Toshiaki Segawa, Yoshihiko Ichinose, Yukito Fukuoka, Masahiro Saijo, Nagahiro	P3-148 Evaluation of efficacy and safety of erlotinib as monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); Integrated analysis of two Japanese phase II studies	同上	ポスター
16	武田晃司・小林政司 西村尚志・植島久雄 岩本康男・松浦孝宗 吉岡弘鎮・荒金尚子 松井薫・福岡正博	WS4-4 日本人高齢者肺腺癌に対する初回治療としてのゲフィチニブの臨床第II相試験 (WJTOG 0402-D1)	第48回日本肺癌学会総会 名古屋市・名古屋国際会議場 2007/11/8-9	ワークショップ
17	河原邦光・笹田真滋 永野輝明・小林政司 平島智徳・岩崎輝夫 大田三徳・ <u>松井薫</u>	O-42 局所麻酔下胸腔鏡下で高周波ナイフ (IT knife) を用いて採取した悪性中皮腫胸膜組織の病理組織学的検討	同上	口演
18	池田直樹・狩野孝 岩崎輝夫・大田三徳 鈴木秀和・岡本紀雄 笹田真滋・小林政司 平島智徳・ <u>松井薫</u>	P-70 肺癌縦隔リンパ管転移診断における縦隔鏡検査の有用性	同上	ポスター

19	白山徹之・緒方嘉隆 岡藤浩平・藤原大亮 井原洋一・大牟田清 横田総一郎 相谷雅一・平島智徳 松井薫・谷尾吉郎 今村文生・後藤浩之 池田聡之・立花功 川瀬一郎	プラチナ製剤投与後2nd line と してのTS-1の検討	同上	ポスター
20	澤幸幸・江口研二 千場博・坂英雄 多田弘人・一瀬幸人 光富徹哉・坪井正博 片上信之・松井薫 倉田宝保・田村研治 石黒崇・副島俊典 村上晴泰・岡本龍郎 瀬戸貴司・根来俊一 西村恭昌・福岡正博	P-155 肺癌患者向けハンドブック「よく わかる肺がん」の作成と活用の検 討	同上	ポスター
21	笹田真兹・河原邦光 小林政司・岩崎輝夫 道田知樹・平島智徳 鈴木秀和・岡本紀雄 南俊行・森下直子 上原暢子・永野輝明 大田三徳・宮澤輝臣 川瀬一郎・松井薫	O-105 高周波ナイフ (IT-knife) を用いた 胸腔鏡下胸膜生検法	同上	口演
22	久原華子・平島智徳 阪谷和代・本多英弘 南俊行・森下直子 鈴木秀和・岡本紀雄 笹田真兹・小林政司 松井薫・川瀬一郎	白金製剤によりアレルギー反応を 起こした胸部腫瘍生検の3例	第87回 日本肺癌学会関西支部会 兵庫県・神戸市産業振興センタ ー 2008/2/2	同上
23	松井薫	非小細胞肺癌既治療例に対する ペメトレキセド長期投与例の検討	第6回日本臨床腫瘍学会学術 集会	ポスター

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 今村 文生 大阪府立成人病センター 呼吸器内科部長

研究要旨 EGFR-TKI（EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤）が奏効している非小細胞肺癌の治療において、腫瘍が増大した（PD）場合の治療法として、EGFR-TKIを継続しながら殺細胞性の抗がん剤を併用すると比較的良い奏効率が得られる可能性が示唆された。

A. 研究目的

EGFR-TKIが奏効した腫瘍が再増大した場合の治療法には明確なエビデンスがない。殺細胞性の抗がん剤との有効な併用療法について検討する。

B. 研究方法

EGFR-TKIの奏効者の病勢進行（PD）時の治療法として、イレッサと抗がん剤の交替療法の有効性を検討する。具体的にはEGFR-TKIを4日-1週間程度休薬し、血中濃度の低下後に殺細胞性の抗がん剤を投与し、この治療を繰り返した際の有効性（奏効率、病勢コントロール率）を検討する。

（倫理面への配慮）

十分な説明を行い治療を開始する。

C. 研究結果

患者の希望により臨床試験外でドセタキセルとゲフィチニブを施行した6例では2例のPRを認め、他の4例はSD、内2例で腫瘍マーカーの低下を認めた。

特記すべき副作用を認めていない。

D. 考察

プラチナダブレットとEGFR-TKIの同時併用は、EGFR-TKIの有効例に対する患者選択がな

い場合には併用効果が示されていない。今回の組み合わせは有効である可能性があるため、引き続き検討する必要があると思われる。

E. 結論

プロトコールを作成し、前向き試験を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし。

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。

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurata T, Okamoto I, Tamura K, <u>Fukuoka M.</u>	Amrubicin for non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer.	Invest New Drugs	25(5)	499-504	2007
Yuichiro Ohnuma, Masaya Toda, Mamoru Fujita, Kanako Hosono, Tatsunori Suzuki, Yasuhumi Ogawa, Hideki Amano, <u>Kazushige Hayakawa</u> , Masataka Majima	Blockade of an angiotensin type I receptor enhances effects of radiation on tumor growth and tumor-associated angiogenesis by reducing vascular endothelial growth factor expression.	Biomed Pharmacother	in press		2008
Nagai H, Sugito N, Matsubara H, Tatematsu Y, <u>Hida T</u> , Sekido Y, Nagino, M, Nimura Y, Takahashi T, Osada H.	CLCP1 interacts with semaphorin 4B and regulates motility of lung cancer cells.	Oncogene	26	4025-31	2007
<u>Saijo N.</u>	Clinical trials across continents: Drug development challenges regarding international collaborations.	ASCO 2007 Educational Book		177-179	2007
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, <u>Ohe Y</u> , <u>Yamamoto N</u> , Tamura T, <u>Saijo N</u> , <u>Sawada J.</u>	CYP2C8 haplotype structures and their influence on pharmacokinetics of paclitaxel in a Japanese population.	Pharmacogenet Genomics	17(7)	461-467	2007
Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, <u>Saijo N</u> , <u>Nishiwaki Y.</u>	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	57(3)	328-333	2007
Okabe, T., Okamoto, I., Tamura, K., Terashima, M., Yoshida, T., Satoh, T., Takada, M., <u>Fukuoka M.</u> , <u>Nakagawa K.</u>	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
Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, Nakamura Y, <u>Noda K</u> , Nakayama H, Kameda Y, Tsuchiya E, Miyagi Y.	Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese Lung Adenocarcinomas.	Am J Clin Pathol	128 (1)	100-108	2007
Ikeda M, Okamoto I, Tamura K, Satoh T, Yonesaka K, <u>Fukuoka M</u> , <u>Nakagawa K.</u>	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
Yuzuru Niibe, Meijin Nakayama, Takashi Matsubayashi, Hiroomi Takahashi, Masashi Kitano, Makito Okamoto, <u>Kazushige Hayakawa.</u>	Effectiveness of concurrent radiation therapy with UFT or TS-1 for T2N0 glottic cancer in Japan.	Anticancer Res.	27(5B)	3497-500	2007
Sasaki H, Endo K, Takada M, <u>Kawahara M</u> , Kitahara N, Tanaka H, Okumura M, Matsumura A, Iuchi K, Kawaguchi T, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y	EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer	Lung Cancer	58	324-328	2007
Akashi Y, Okamoto I, Iwasa T, Yoshida T, Suzuki M, Hatashita E, Yamada Y, Satoh T, <u>Fukuoka M</u> , Ono K, <u>Nakagawa K.</u>	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.		in press	2008
Sasaki H, Endo K, Okuda K, Kawano O, Kitahara N, Tanaka H, Matsumura A, Iuchi K, Takada M, <u>Kawahara M</u> , Kawaguchi T, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y	Epidermal growth factor receptor gene amplification and gefitinib sensitivity in patients with recurrent lung cancer	J Cancer Res Clin Oncol		in press	2008

Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kato H	Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Early Pulmonary Adenocarcinomas.	Ann Thorac Cardiovasc Surg	13(2)	87-91	2007
Takano T, <u>Ohe Y</u> , Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, Tateishi U, Nokihara H, <u>Yamamoto N</u> , 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
Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe SI, Asamura H, <u>Ohe Y</u> , 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
Toyooka S, Takano T, Kosaka T, Hotta K, Matsuo K, Ichihara S, Fujiwara Y, Soh J, Otani H, Kiura K, Aoe K, Yatabe Y, <u>Ohe Y</u> , 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
Satoshi Igawa, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Shinya Ueda, Akira Ono, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Haruyasu Murakami, Masahiro Endo, Toshiaki Takahashi	Evaluation of the Recommended Dose and Efficacy of Amrubicin as 2nd and 3rd-line Chemotherapy for Small-Cell Lung Cancer	J Thoracic Oncol	8	741-744	2007
Sekine I, Minna JD, Nishio K, <u>Saijo N</u> , Tamura T.	Genes regulating the sensitivity of solid tumor cell lines to cytotoxic agents: a literature review.	Jpn J Clin Oncol	37(5)	329-336	2007
Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, Ueda Y, Mitsudomi T, Horio Y, <u>Hida T</u> , Yatabe Y, Seto M, Sekido Y.	Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32.	Cancer Sci.	98	438-46	2007
Kaniwa N, Sugiyama E, Kim S-R, Saito Y, Sawada J, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, <u>Saijo, N.</u>	Genotype-based methods for anticipating gemcitabine-related severe toxicities may lead to false-negative results.	J Clin Oncol	25(30)	4855-4856	2007
Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, <u>Hayakawa K</u> , Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T.	Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study.	J Thorac Oncol.	2(7 Suppl 3)	S94-100	2007
Suzuki T, Matsuo K, Hiraki A, Saito T, Sato S, Yatabe Y, Mitsudomi T, <u>Hida T</u> , 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	1718-25	2007
Toru Itaya, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Masahiko Ando, Masako Ebisawa, Yukiko Nakamura, Haruyasu Murakami, Gyo Asai, Masahiro Endo, Toshiaki Takahashi	Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer	Cancer Science	98	226-230	2007
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, <u>Saijo N.</u>	Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28.	Pharmacogenet Genomics	17(7)	497-504	2007
Takezawa,k., Okamoto,I.,Fukuoka,J.,Tanaka,K., Kaneda,H., Uejima,H., Yoon,H., Imakita,M., <u>Fukuoka,M.</u> , <u>Nakagawa K.</u>	Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with α -fetoprotein production.	Journal of Thoracic Oncology	3(2)	187-189	2008
Yoshida T, Okamoto I, Okabe T, Iwasa T, Satoh T, Nishio K, <u>Fukuoka M</u> , <u>Nakagawa K</u> .	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

Kawahara K, Kobayashi S, Sasada S, <u>Matsui K</u> , Iwasaki T.	Metastatic serous adenocarcinoma arising in the adnexa uteri and forming pleural cysts on the diaphragmatic pleura.	Intern Med	46(2)	71-72	2007
Tamura K, Okamoto I, Kashii T, <u>Negoro S</u> , Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sawa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T, <u>Fukuoka M</u> .	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	98	907-914	2008
Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, <u>Mori K</u> , Miyazawa N	Multidisciplinary treatment for advanced invasive Thymoma with Cisplatin, Doxorubicin and Methylprednisolone	Thorac Oncol.	2(1)	26877	2007
Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, <u>Fukuoka M</u> , <u>Nakagawa K</u> .	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
GMarko-Varga G, Ogiwara A, Nishimura T, Kato H	Personalized Medicine and Proteomics: Lessons from Non-Small Cell Lung Cancer.	Journal of Proteome Research	6(8)	2925-2935	2007
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, <u>Fukuoka M</u> , Nakata K, Nishiwaki Y, Kunito H, Peers IS, Harbron CG, South MC, Higenbottam 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
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, <u>Saijo N</u> .	Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism.	J Clin Oncol	25(1)	32-42	2007
Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, <u>Ohe Y</u> , 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
Ozaki T, Tamura K, Satoh T, Kurata T, Shimizu T, Miyazaki M, Okamoto I, <u>Nakagawa K</u> , <u>Fukuoka M</u> .	Phase I study of combination therapy with S-1 and weekly docetaxel for advanced gastric cancer.	Anticancer Res.	27(4C)	2657-65	2007
Tamura K, <u>Nakagawa K</u> , Kurata T, Satoh T, Nogami T, <u>Takeda K</u> , Mitsuoka S, Yoshimura N, Kudoh S, <u>Negoro S</u> , <u>Fukuoka M</u> .	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
Seki N, Seto T, <u>Okamoto H</u> , Ogura T, Shibuya M, Takiguchi Y, Shinkai T, Masuda N and Watanabe K.	Phase I/II study of oral TS-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
<u>Nishimura Y</u> , <u>Nakagawa K</u> , <u>Takeda K</u> , Tanaka M, Segawa Y, Tsujino K, <u>Negoro S</u> , Fuwa N, <u>Hida T</u> , <u>Kawahara M</u> , Katakami N, Hirokawa K, <u>Yamamoto N</u> , <u>Fukuoka M</u> , 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
Yana T, <u>Negoro S</u> , Takada M, Yokota S, Takada Y, Sugiura T, Yamamoto H, Sawa T, <u>Kawahara M</u> , Katakami N, Ariyoshi Y, <u>Fukuoka M</u> .	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

Oshita F, Saito H, Yamada K, <u>Noda K.</u>	Phase II study of paclitaxel and irinotecan chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer.	Am J Clin Oncol	30 (4)	358-360	2007
<u>Mori K.</u> 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(2)	189-95	2007
Yoh K, Kubota K, Kakinuma R, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, <u>Saijo N.</u> <u>Nishiwaki Y.</u>	Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy.	Lung Cancer	58(1)	73-79	2007
Kunitoh H, <u>Kato H.</u> Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, <u>Saijo N.</u> : 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	26(4)	644-649	2008
Usuda J, Tsutsui H, Honda H, Ichinose S, Ishizumi T, Hirata T, Inoue T, Ohtani K, Maehara S, Imai K, Tsunoda Y, Kubota M, Ikeda N, Furukawa K, Okunaka T, <u>Kato H</u>	Photodynamic therapy for lung cancers based on novel photodynamic diagnosis using talaporfin sodium (NPe6) and autofluorescence bronchoscopy.	Lung Cancer	58	317-323	2007
Kawahara K, Nagano T, <u>Matsui K.</u> Kawai T, Iwasaki T.	Pleural sarcomatoid malignant mesothelioma consisting of histiocytoid cells.	Pathology International	57(4)	229-231	2007
Nomura M, Shigematsu H, Li L, Suzuki M, Takahashi T, Estess P, siegelman M, Feng Z, <u>Kato H.</u> Marchetti A, Shay J, Spits M, Wistuba I, Minna J, Gazdar A	Polymorphisms, Mutations, and amplification of the EGFR Gene in Non-Small Cell Lung Cancer.	PLoS Medicine	4(4)	715-727	2007
Satouchi M, <u>Negoro S.</u> 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	96	1191-1196	2007
Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, <u>Hida T.</u> Mitsudomi T	Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer.	Clin Orthop Relat Res.		in press	2008
Sasada S, Hirashima T, Nakamura Y, Takimoto T, Furukawa M, Kobayashi M, Nitta T, <u>Matsui K.</u> Kawase I.	Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel-related hypersensitivity reaction	Int J Clin Oncol	12(4)	274-278	2007
Sekine I, Nokihara H, <u>Yamamoto N.</u> Kunitoh H, <u>Ohe Y.</u> <u>Saijo N.</u> Tamura T.	Problems with registration-directed clinical trials for lung cancer in Japan.	Tohoku J Exp Med	213(1)	17-23	2007
Maeda J, Hirano T, Ogiwara A, Akimoto S, Kawakami T, Fukui Y, Oka T, Gong Y, Guo R, Inada H, Nawa K, Kojika M, Ohira T, Mukai K, <u>Kato H</u>	Proteomic analysis of stage I primary lung adenocarcinoma aimed at individualization of postoperative therapy.	British Journal of Cancer	98	596-603	2008
Okano T, Kondo T, Fujii K, Nishimura T, Takano t, <u>Ohe Y.</u> Tsuta K, Matsuno Y, Gemma A, <u>Kato H.</u> 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(3)	799-805	2007
He P, Naka T, Serada S, Fujimoto M, Tanaka T, Hashimoto S, Shima Y, Yamadori T, Suzuki H, Hirashima T, <u>Matsui K.</u> Shiono H, Okumura M, Nishida T, Tachibana I, Norioka N, Norioka S, Kawase I.	Proteomics-based identification of alpha-enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer.	Cancer Sci	98(8)	1234-1240	2007

Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, <u>Nakagawa K</u> , <u>Negoro S</u> , <u>Nishiwaki Y</u> , <u>Saijo N</u> , Ariyoshi Y, <u>Fukuoka M</u> for the FACS Cooperative Group	Ramndomized 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	317-23	2007
Sekine,I, Nokihara,H., Takeda,K., Nishiwaki,Y., <u>Nakagawa,K</u> , Isobe,H., <u>Mori,K</u> , <u>Matsui,K</u> , <u>Saijo,N</u> , 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		in press	2008
Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, <u>Kawahara M</u> , <u>Matsui K</u> , Kudoh S, <u>Takada M</u> , <u>Fukuoka M</u> , Ariyoshi Y, Fukuda H, <u>Saijo N</u> .	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
Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, <u>Nakagawa K</u> , <u>Negoro S</u> , <u>Nishiwaki Y</u> , <u>Saijo N</u> , Ariyoshi Y, <u>Fukuoka M</u> .	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
Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, <u>Yokoyama A</u> , Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, <u>Saijo N</u> .	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	97(2)	162-169	2007
Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Kakinuma R, <u>Saijo N</u> , <u>Nishiwaki Y</u> .	Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity.	Lung Cancer	55(3)	337-341	2007
Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, Kawano Y, Sekijima M, Dote K, Satou T, Nishio K, <u>Fukuoka M</u> , <u>Nakagawa K</u> .	Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation.	Lung Cancer	58(3)	411-3	2007
Tsuya A, Kurata T, Tamura K, <u>Fukuoka M</u> .	Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study.	Lung Cancer	57(2)	229-32	2007
Nakayama H, Yamada K, Saito H, Oshita F, Ito H, Kameda Y, <u>Noda K</u> .	Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging.	Ann Thorac Surg	84(5)	1675-1679	2007
Minegishi Y, Tsukino H, Muto M, Goto K, Gemma A, Tsugane S, Kudoh S, <u>Nishiwaki Y</u> , Esumi H.	Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population.	Cancer	110	353-62	2007
Okabe,T.,Okamoto,I.,Tsukioka,S.,Uchida,J.,Iwasa,T.,Yoshida,T.,Hatashita,E.,Yamada,Y.,Satoh,T.,Tamura,K., <u>Fukuoka,M</u> , <u>Nakagawa,K</u> .	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
Akashi Y, Okamoto I, Suzuki M, Tamura K, Iwasa T, Hisada S, Satoh T, <u>Nakagawa K</u> , Ono K, <u>Fukuoka M</u> .	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
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

Amrubicin for non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer

Takayasu Kurata · Isamu Okamoto · Kenji Tamura · Masahiro Fukuoka

Received: 28 May 2007 / Accepted: 12 June 2007 / Published online: 13 July 2007
© Springer Science + Business Media, LLC 2007

Summary Amrubicin is a totally synthetic anthracycline anticancer drug and a potent topoisomerase II inhibitor. Recently, amrubicin was approved in Japan for the treatment of small- and non-small-cell lung cancers (SCLC and NSCLC). Here, we review the efficacy and toxicities of amrubicin monotherapy and amrubicin in combination with cisplatin for extensive-disease SCLC (ED-SCLC), and of amrubicin monotherapy for advanced NSCLC, as observed in the clinical trials. Recommended dosage for previously untreated advanced NSCLC was 45 mg/m²/day by intravenous administration for 3 days. Dose-limiting toxicities were leucopenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal disturbance. Response rate was 27.9% for advanced NSCLC, and 75.8% for ED-SCLC with a median survival time (MST) of 11.7 months. Recommended dosage of amrubicin was 40 mg/m²/day in combination with cisplatin at 60 mg/m²/day, with MST of 13.6 months and 1-year survival rate of 56.1%. In sensitive or refractory relapsed SCLC, response rate was 52 and 50%, progression-free survival was 4.2 and 2.6 months, overall survival was 11.6 and 10.3 months, and 1-year survival rate was 46 and 40%, respectively. These results are promising for the treatment of both NSCLC and SCLC. Further clinical trials will clarify the status of amrubicin in the treatment of lung cancer.

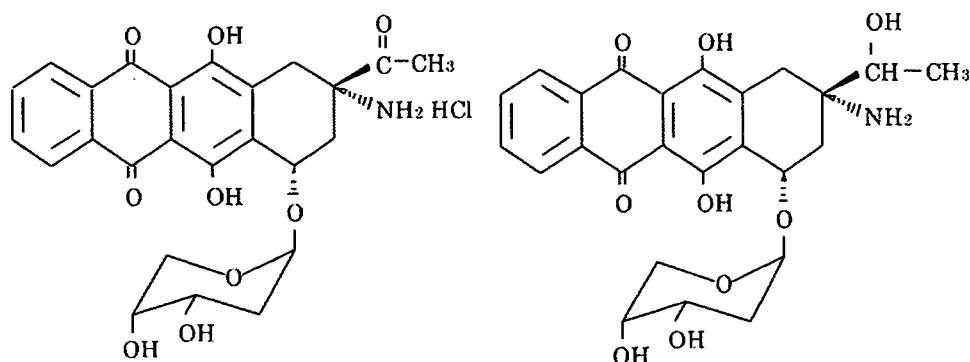
Keywords Amrubicin · Anthracycline · Topoisomerase II inhibitor · Non-small-cell lung cancer · Small-cell lung cancer

T. Kurata (✉) · I. Okamoto · K. Tamura · M. Fukuoka
Department of Medical Oncology,
Kinki University School of Medicine,
377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama,
Osaka 589-8511, Japan
e-mail: ctc002@poh.osaka-med.ac.jp

Introduction

Amrubicin is a totally synthetic anthracycline anticancer drug based on doxorubicin, of which the hydroxyl group at position 9 has been replaced by an amino group in amrubicin to enhance the efficacy. This new derivative is believed to exhibit its antitumor effect through metabolic reduction in tumor cells and conversion to the active metabolite amrubicinol, which inhibits cell growth about 200 times as potently as the parent compound (Fig. 1), [1, 2] unlike other anthracycline anticancer drugs, such as doxorubicin, in which the metabolites are considered to have a weaker antitumor effect than the parent compound. In comparison with doxorubicin *in vivo*, amrubicin was shown to have a more potent antitumor effect and lower toxic effects on the heart, a site of delayed toxicity with doxorubicin, and on the liver and kidneys [3, 4]. *In vivo* comparison between single dose and repeated doses of amrubicin over five consecutive days in antitumor effects on several cell lines revealed superior antitumor effect for 5-day administration, demonstrating schedule dependence (Table 1) [5]. With respect to the mechanism of action, amrubicin seems to act on topoisomerase II, stabilizing a cleavable complex [6]. As for clinical trials, a single-dose phase I study was first performed in patients with various types of previously treated malignant tumors. Adverse events that were defined as dose-limiting toxicities (DLTs) were hematologic, including leukopenia, thrombocytopenia, and anemia; the maximum tolerated dose (MTD) was 130 mg/m², and the recommended dose for phase II clinical studies was set at 100 mg/m² [7]. Next, a phase I clinical study using five-consecutive-day administration was performed in patients with various types of previously treated malignant tumors. As expected, the DLT was myelosuppression, while the MTD was 25 mg/m² with a total dose of

Fig. 1 Chemical structures of amrubicin hydrochloride (*left*) and amrubicinol (*right*)



125 mg/m². However, because a clear tumor shrinking effect was not seen in any subject in this study, [8] subsequent repeated 5-day administration studies were not carried out. On the other hand, Feld et al. performed a clinical study of another anthracycline antitumor drug, epirubicin, for the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC), and reported higher response rate in three-consecutive-day administration than in single-dose administration [9]. Based on these findings and in consideration of convenience in practical therapy, a regimen of repeated doses for three consecutive days came to be recommended for amrubicin as well. This article reviews the clinical studies of amrubicin for the treatment of NSCLC and small-cell lung cancer (SCLC) that have already been completed and suggests a course for investigations in the future.

Non-small-cell lung cancer

Two single-dose phase II clinical studies of amrubicin for the treatment of NSCLC were conducted. First, an early phase II study targeted previously untreated NSCLC, starting with a dose of 100 mg/m² every 3 weeks. Adverse events in 16 subjects initially enrolled were mild, and the study was therefore continued in additional 26 subjects at an increased dose of 120 mg/m². Among 14 evaluable subjects of the initial 16, 1 subject (7.1%) had a partial response (PR), and among 20 evaluable subjects of the additional 26 after dose increase, 5 subjects (25%) had PR. Following these promising results, a late phase-II study was conducted for previously untreated NSCLC at a dose of

120 mg/m². A total of 62 patients were enrolled, but contrary to expectations only 6 subjects had PR, for an overall response rate of 9.7% [final New Drug Approval Package (in Japanese) http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020402/37009000_21400AMZ.00465_x100_1.pdf, p501–510, p517–523, p524–532].

Prior to these studies, no phase I studies involving the recommended course of repeated administration over 3 days had been performed. Therefore, a phase I/II study on previously untreated NSCLC was conducted [10]. A dosage of 40 mg/m²/day (total dose of 120 mg/m²) was established for level 1, and was increased to 45 and 50 mg/m²/day for levels 2 and 3, respectively. Four patients each were enrolled at dosage levels 1 and 2, and 5 patients at level 3 [10]. At level 3, grade 4 adverse events persisting 4 days or longer were leukopenia in two of five subjects and neutropenia in five of five subjects. Adverse events higher than grade 3 were thrombocytopenia in two of five subjects and anemia in two of five subjects. Non-hematologic grade 3 adverse events seen in one subject each were nausea/vomiting and melena. Grade 4 hematemesis was also seen in one subject. The DLTs were leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal disturbances, and so 50 mg/m² was considered to be the MTD [10]. The recommended dosage for phase II studies was considered to be 45 mg/m²/day. Additional 15 evaluable patients were registered for the study at this dosage, and 7 of the total 28 subjects had PR, with an overall response rate of 25%. These results of amrubicin monotherapy for NSCLC were essentially as promising as the results for other novel

Table 1 Effects of multiple administrations of amrubicin on the growth of human tumor xenografts

Dose	Schedule	Minimum T/C (%)							
		Lung carcinoma		Stomach carcinoma					
		LX-1	QG-56	SC-2	SC-7	SC-9	St-4	St-15	4-1ST
25 mg/kg	Once	43	44	46	59	59	29	39	11
7.5 mg/kg	5 qd	31 ^a	38	36	37	37	29	24 ^a	13

^a 7.5 mg/kg daily for 5 days shows significantly superior growth inhibition over single 25 mg/kg dose ($p < 0.05$)

antitumor drugs, such as paclitaxel, launched in the 1990s [10]. Additional phase II studies were conducted to further ascertain efficacy and safety, at a dosage of 45 mg/m²/day for three consecutive days every 3 weeks (Table 2) [11]. A total of 61 patients (45 males) were enrolled (median age, 65 years; range, 33 to 75 years), and the majority of subjects had a performance status (PS) of 0 to 1. All subjects were evaluable for both efficacy and safety. One subject had a complete response (CR) and 16 subjects had PR, with an overall response rate of 27.9%. Among toxicities, hematologic toxicities were observed frequently. Higher than grade 3 leukopenia and thrombocytopenia were seen in 52.5 and 14.8% of the subjects, respectively. Neutropenia was seen in 72.1%, and anemia in 23.0%. Non-hematologic adverse events were mild, including higher than grade 3 nausea/vomiting in 4.9% and anorexia in 4.9% (Table 3). In three subjects, interstitial pneumonitis that had developed before enrollment was exacerbated during the study, and two of these subjects died. The median survival time (MST) was 11.3 months and 1-year survival rate 47.7% (Table 4) [11]. These results of overall response rates and survival are comparable to those achieved with standard two-drug combination therapy containing a platinum agent for advanced NSCLC. At present, results of clinical trials of combination therapy using amrubicin plus other drugs to evaluate effects on NSCLC have not yet been reported. It is urgent that we explore combination therapy using amrubicin with other drugs that are known to be effective in the treatment of NSCLC, but it is also important that we clarify the position of amrubicin in the practical treatment of NSCLC.

Small-cell lung cancer

A single-dose phase II study of amrubicin in patients with SCLC, previously treated or untreated, was performed similarly to the NSCLC studies. The dose was started at 100 mg/m² and increased to 120 mg/m² during the study. Eleven patients were enrolled (7 at 100 mg/m²), of whom ten had previously been treated. Two of the 6 evaluable

Table 2 Phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: patient characteristics

Characteristics	Value
No. of eligible patients	61
Sex (male/female)	45/16
Age, median years (range)	65 (33–75)
Histology (adenocarcinoma/squamous/large cell)	33/26/2
Stage (IIIA/IIIB/IV)	8/19/34
PS (0/1/2)	19/39/3
No. of institutions	16

Table 3 Phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: toxicities

Toxicity	No. of patients	Frequency (%)	
		>Gr. 1	≥Gr. 3
Anemia	61	78.7	23.0
Leukopenia	61	91.8	52.5
Neutropenia	61	96.7	72.1
Thrombocytopenia	61	44.3	14.8
Anorexia	61	70.5	4.9
Nausea/vomiting	61	57.4	4.9
Diarrhea	61	9.8	0
Alopecia	60	71.7	1.7

subjects treated with 100 mg/m² had PR, but no response was seen in any of the 4 subjects treated with 120 mg/m². Overall, 2 of the ten subjects had PR, for a response rate of 20%. The main adverse event was myelotoxicity. Grade 4 thrombocytopenia was seen in 4 of the 11 subjects (3 treated with 100 mg/m²). In order to ascertain the efficacy of amrubicin in SCLC more accurately, a late phase II study in previously untreated patients with advanced SCLC was conducted at a dosage of 45 mg/m²/day for three consecutive days at 3-week intervals. From an ethical standpoint, this study was designed such that if a tumor shrinkage of 25% or more (measured bilaterally) after one course, or 50% or more after two courses of amrubicin was not obtained, the patient would immediately be switched to the standard therapeutic mode of a combination of cisplatin and etoposide. A total of 35 patients were enrolled, and among the 33 evaluable subjects 3 had CR and 22 had PR, for an overall response rate of 75.8% (CR rate 9.1%). The MST was 11.7 months, the 1-year survival rate 48.5%, and the 2-year survival rate 20.2% (Table 4) [12]. Because a promising result of monotherapy had been obtained, a phase I/II combination therapy clinical study for previously untreated advanced SCLC was performed using cisplatin, a drug that currently plays a central role in SCLC chemotherapy, and the results were reported by Ohe et al [13]. In level 1, the dosage of amrubicin was 40 mg/m²/day for three consecutive days, and the dose of cisplatin was 60 mg/m² (day 1); in levels 2 and 3 the dosage of amrubicin was 45 mg/m²/day and the doses of cisplatin were 60 mg/m² and 80 mg/m², respectively. The courses were administered at 3-week intervals. DLTs, consisting of febrile neutropenia, grade 4 neutropenia persisting 4 days or more, and constipation, were seen in all three subjects enrolled at level 2. Therefore, the dosages at level 2 were considered the MTD, and the recommended dosage for the phase II part of the study was determined to be 40 mg/m²/day for amrubicin with 60 mg/m² cisplatin. Then the phase II study was conducted in 41 subjects at that recommended dosage.