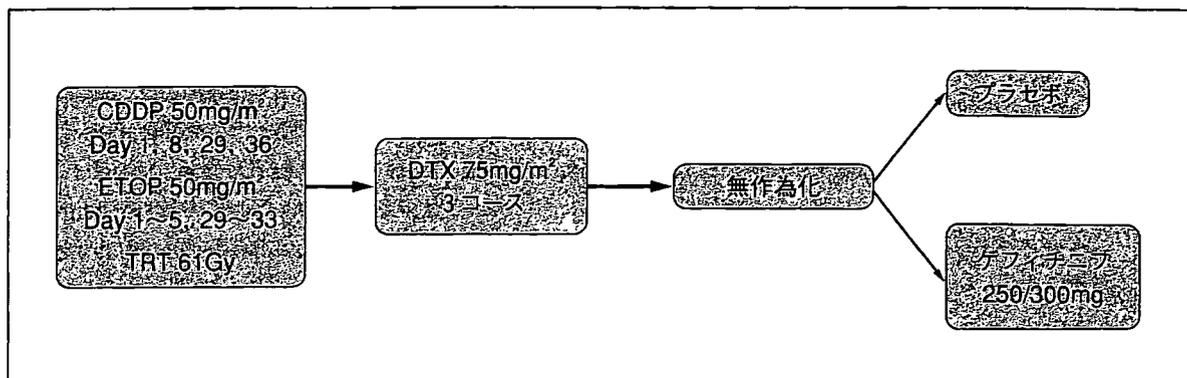


図1 SWOG0023 の治療レジメン



CDDP：シスプラチン，ETOP：エトポシド，TRT：胸部放射線療法，DTX：ドセタキセル  
 SWOG：Southwest Oncology Group

図2 JCOG0402 の治療レジメン

		Day 1	Day 22	Day 43	Day 57
CDDP	80mg/m <sup>2</sup> Day 1, 22	↓	↓		
VNR	25mg/m <sup>2</sup> Day 1, 8, 22, 29	↓↓	↓↓		
ゲフィチニブ	250mg/日 Day 43~			→	
TRT	60Gy/30Fr/6週 Day 57~				▶▶▶▶

CDDP：シスプラチン，VNR：ビノレルピン，TRT：胸部放射線療法，JCOG：Japan Clinical Oncology Group

しかしこの試験は米国で施行されているうえに、40%以上の症例が扁平上皮癌であり、ゲフィチニブの効果が期待できない条件が含まれている。この結果から、直ちに局所進行NSCLCに対するゲフィチニブの有用性が否定されるべきものではない。

局所進行NSCLCに対するシスプラチン+ビノレルピンによる化学療法後のゲフィチニブと同時TRTの安全性有効性確認試験  
 —JCOG0402, 第I/II相臨床試験—

JCOG 肺癌内科グループでは現在、上記の臨床試験が行われている(図2)。当初はゲフィチニブの投与時期を化学放射線療法と

同時に行うデザインが検討されたが、ゲフィチニブによる肺臓炎による死亡症例が報告され、ビノレルピンとゲフィチニブ併用による血液毒性増強の緊急安全情報も出されたため、ゲフィチニブとTRTを化学療法後に行う計画に変更された。またTRTが化学療法と同時になくなってしまうが、シスプラチン(80mg/m<sup>2</sup>, day 1)+ビノレルピン(25mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8)を3週間隔に投与することで、同時併用時のレジメン(ビノレルピン20mg/m<sup>2</sup>で4週間隔)より強度を上げているため、治療効果に大きな差は生まれないと考えられた。この試験の1次エンドポイントは安全性(グレード2以上の肺臓炎を認めずに治療完

遂できた割合で評価), 2次エンドポイントは1年生存率, 奏効率, 全生存期間, 無増悪生存期間, 有害事象発生割合としている. 予定登録数37例で現在も進行中である.

### その他の臨床試験

Bebb は, 根治治療困難のⅢ・Ⅳ期 NSCLC に EGFR に対するモノクローナル抗体であるニモツズマブ (nimotuzumab) と 30Gy の TRT を併用する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を行っており, 皮疹や下痢の有害事象がなかったと報告している<sup>16)</sup>. Hughes は, 切除不能Ⅲ期 NSCLC 患者 12 人に対して, プラチナベースの化学療法後にセツキシマブと同時 TRT を実施する第Ⅰ相臨床試験を行っている. グレード3の全身疲労感とグレード2の皮膚炎が原因で2人が試験中止となった以外は, 大きな有害事象もなく完遂できている<sup>17)</sup>. Martinez は, 17人の切除不能Ⅲ期 NSCLC 患者に同時 TRT にエルロチニブを併用する無作為化第Ⅱ相臨床試験を行っており, 併用群と非併用群間での毒性に明らかな差を認めないと報告している<sup>18)</sup>.

### おわりに

局所進行 NSCLC は肺癌全体の約 25% を占めるとされ, 肺癌の治療成績向上のためにもⅢ期 NSCLC に対する新たな戦略が必要とされている. INTACT, ISEL, S0023 などの第Ⅲ相臨床試験ではゲフィチニブの延命効果は示されなかったが, 今後も分子標的薬は大きな鍵を握っていると考えられる.

### 文 献

- 1) Ohe Y, et al: Long-term follow-up of patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis of the data from the Japan Clinical Oncology Group trials (JCOG0003A). *Cancer Sci* 94: 729-734, 2003.
- 2) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.
- 3) Marino P, et al: Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stage IIIa and IIIb non small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 76: 593-601, 1995.
- 4) Furuse K, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699, 1999.
- 5) Sekine I, et al: Phase I study of cisplatin, vinorelbine and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 95: 691-695, 2004.
- 6) Gandara DR, et al: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer. Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 21: 2004-2010, 2003.
- 7) Gandara DR, et al: Long term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 8 (2): 116-121, 2006.
- 8) Sekine I, et al: Docetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine and concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 1 (8): 810-815, 2006.
- 9) Fukuoka M, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 2237-2246, 2003.
- 10) Ready N, et al: Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 32: S35-41, 2005.
- 11) Bonner JA, et al: Radiotherapy plus cetuximab

- for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354 (6): 567-578, 2006.
- 12) Rischin D, et al: Phase I trial of gefitinib (ZD1839) in combination with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 635s, 2004.
- 13) Ready N, et al: Initial cohort toxicity evaluation for chemoradiotherapy (CRT) and ZD1839 in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB stratified phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 635s, 2004.
- 14) Kelly K, et al: Low incidence of pneumonitis on SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperative stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 634s, 2005.
- 15) Kelly K, et al: Updated analysis of SWOG 0023: A randomized phase III trial of gefitinib versus placebo maintenance after definitive chemoradiation followed by docetaxel in patients with locally advanced stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*: 388s; 7513, 2007.
- 16) Bebb G, et al: Preliminary results of an escalating dose phase I/II clinical trial of the anti EGFR monoclonal antibody nimotuzumab in combination with external radiotherapy in patients diagnosed with stage IIB, III or IV NSCLC unsuitable for radical therapy. *J Thorac Oncol* 2 (8): S617, 2007.
- 17) Hughes S, et al: Safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy (RT) and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study (Cohort I). *J Thorac Oncol* 2 (8): S642-643, 2007.
- 18) Martinez E, et al: Randomized phase II trial of radiotherapy with or without erlotinib in patients with locally advanced or unresectable non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2 (8): S727, 2007.

---

### Molecular Targeting Therapy in Chemo-radiotherapy in Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Koji Hikino, Yuichiro Ohe

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital