

研究課題 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

課題番号 H17-がん臨床-一般-009

主任研究者 近畿大学医学部堺病院

福岡 正博

[研究の目的]切除不能限局型進行非小細胞肺癌に対する標準的治療は化学療法と胸部放射線治療（TRT）を同時併用する方法であり、その治療成績は生存期間中央値（MST）で約 16 か月、5 年生存率で約 15%である。本研究では、この成績をさらに向上するために新しく開発された分子標的薬で上皮成長因子（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）のゲフィチニブを加えた治療法を考案し、その安全性と有効性を検討することを目的とした。

[期待される成果] 肺癌の死亡数は毎年増加し、現在では年間 62,000 人を超えている。肺癌の中で非小細胞肺癌がその 85%を占め、さらにその中で局所進行肺癌は 25~30%である。その治療成績の向上は多くの患者に利益をもたらすことになる。切除不能限局型進行非小細胞肺癌の標準的治療は、シスプラチンを含む化学療法と TRT の同時併用療法であり、その治療成績は、生存期間中央値（MST）で 17 ヶ月、5 年生存率で 15%程度である。本研究では標準的治療に新しい分子標的薬のゲフィチニブを加えることによって MST を 20 か月以上、5 年生存率を 25%まで向上することを期待している。ゲフィチニブの非小細胞肺癌における有効性に関しては種々の臨床試験が報告されているが、最近の試験結果で NSCLC の 2 次治療として Docetaxel に比べて非劣勢が証明されている。また、ゲフィチニブは、日本人など東アジア人、腺癌、非喫煙者に有効性が高く、これらの症例では EGFR 遺伝子変異のあることが示されている。一方、ゲフィチニブの副作用として重篤な急性肺障害（ILD）が発症し致命的となる例もみられる。そこで、本研究における対象を腺癌、非喫煙者あるいは喫煙係数 400 以下の低喫煙者に限定することにプロトコルを変更した。このように治療法の有効な患者群を選択することによって治療法の有効性を明確にし、個別化治療が可能になることが期待される。

[研究の対象と方法]本研究においては、ゲフィチニブによる ILD のリスク、化学療法との併用による有効性が否定されていることから、シスプラチン+ビノレルビンの 2 剤併用化学療法施行後に TRT とゲフィチニブの併用を行う治療方法の安全性と有効性を検討する試験から実施することとした。対象患者の選択基準としては、20 歳から 70 歳、臨床病期 III 期で切除不能の非小細胞肺癌、Performance Status 0,1 の症例、主要な臓器機能が保持され、間質性病変などの既存の肺病変がない症例とした。さらに、試験開始後ゲフィチニブの有効性が期待される患者のプロフィールが次第に明らかになってきたことから、腺癌、喫煙歴がない、10 年以上禁煙者、または喫煙指数（1 日の本数×喫煙年数）が 400 未満の患者に限定することにプロトコルを改訂した。治療方法は、シスプラチン 80 mg/m² Day 1、ビノレルビン 25 mg/m² Days 1,8 に投与し、3 週間隔で 2 サイクル投与し、2 サイクル開始後 22 日目からゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回経口で 2 週間投与し、ILD が発現していないことを CT で確認してから TRT1 日 1 回 2Gy を併用して週 5 日で 6 週間（総線量 60 Gy）併用する。ゲフィチニブは腫瘍の増悪ないし毒性が無い限り 1 年間投与することとした。放射線の照射野は Dose Volume Histogram (DVH) の評価で 20Gy 以上照射される正常

肺の体積（V20）が正常肺全体の 35%以下（ $V20 \leq 35\%$ ）となるようにした。主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）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%とし、登録機関 3.5 年、追跡期間 1.5 年で計算すると必要症例数は 37 例となった。

[これまでの研究成果]

平成 19 年 8 月時点で 29 例が登録されているが、その年齢中央値は 60 歳（30～69 歳）、非喫煙者が 15 例（51%）、喫煙係数 400 未満 7 例（24%）女性が 19 例（66%）、男性 10 例（34%）、臨床病期ⅢA 17 例（59%）、ⅢB 11 例（41%）である。ゲフィチニブと TRT における毒性としては、肝障害によるゲフィチニブの中止が 4 例、肺臓炎で中止が 1 例見られる。報告会では症例の詳しい背景、毒性、奏効度を示す。平成 19 年度中に 37 例まで症例を集積し、その結果、安全性と一定の効果が確保された段階でランダム化比較試験の可能性を検討することとしている。

[倫理面への配慮]

本研究では、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い、研究実施計画書（プロトコール）を JCOG プロトコール審査委員会にて審査し、各施設の IRB 承認の得られた施設のみ症例登録を可能とし、すべての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い、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。さらに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、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守するとともに臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会のもと研究の第三者的監視を行うこととしている。

[発表論文]

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. 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.
3. 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.* 2007
4. 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.* 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. Kurata T, Matsuo K, Takada M, Kawahara M, Tsuji M, Matsubara Y, Otani N, Matsuyama S, Muraishi K, Fujita T, Ishikawa M, Koyano K, Okamoto I, Satoh T, Tamura K, Nakagawa K, Fukuoka M. Is the importance of achieving stable disease different between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic agents in the second-line setting for advanced non-small cell lung cancer? J Thor Oncol 1:684-91, 2006.

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位	④所属機関及び研究実施場所	⑤所属機関での職名
福岡正博	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	大阪市立大学・昭和41年卒・医博	近畿大学医学部堺病院	病院長
大江裕一郎	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	東京慈恵医科大・昭和59年卒・医博	国立がんセンター中央病院腫瘍内科・呼吸器内科	13A 病棟医長
西條長宏	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	大阪大学・昭和43年卒・医博	国立がんセンター東病院	副院長
西脇 裕	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	京都大学医学部・昭和46年卒	国立がんセンター東病院呼吸器内科	臨床検査部長
中川和彦	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	熊本大学・昭和58年卒・医博	近畿大学医学部腫瘍内科	教授
加藤治文	III期非小細胞肺癌に対する分子標的治療	東京医科大学・昭和48年卒・医博	東京医科大学病院（外科学第一講座）	教授
森 清志	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	北里大学医学部・昭和55年卒・医博	栃木県立がんセンター・呼吸器内科	第2病棟副部長
岡本浩明	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	順天堂大学・昭和59年卒・医博	横浜市立市民病院・呼吸器科	呼吸器科部長
野田和正	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	横浜市立大学・昭和48年卒・医博	神奈川県立がんセンター・法企画調査室兼呼吸器内科	企画調査室長兼呼吸器科部長
横山 晶	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	新潟大学医学部・昭和48年卒・医博	新潟県立がんセンター新潟病院(内科)	副院長
樋田豊明	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	名古屋市立大学・昭和55年卒・医博	愛知県立がんセンター・呼吸器内科	呼吸器内科部長
西村恭昌	III期非小細胞肺癌の標準的治療法の開発に関する研究	京都大学・昭和56年卒・医博	近畿大学医学部・放射線腫瘍学(放射線医学教室)	教授

根来俊一	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	大阪市立大学・昭和49年卒	兵庫県立がんセンター・肺癌の治療呼吸器内科兼腫瘍内科	呼吸器科部長
武田晃司	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	広島大学・平成元年卒	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科	臨床腫瘍科部長
山本信之	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	和歌山県立医科大学・平成元年卒	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科	呼吸器内科部長
早川和重	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	群馬大学医学部・昭和53年卒・医博	北里大学医学部・放射線科学	教授
河原正明	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	大阪市立大学・昭和47年卒・医博	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・腫瘍内科	統括診療部長
松井薫	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	熊本大学・昭和50年卒・医博	地方独立行政法人大阪府病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター・腫瘍内科	医務局長
今村文生	切除不能限局型非小細胞肺がんの新しい治療法の研究	大阪大学・昭和59年卒・医博	大阪府立成人病センター・呼吸器内科	呼吸器内科主任部長