

学位論文

「Phase I/II study of induction chemotherapy using carboplatin plus irinotecan and sequential thoracic radiotherapy (TRT) for elderly patients with limited-disease small-cell lung cancer (LD-SCLC): TORG 0604. (高齢者の限局型小細胞肺癌に対するカルボプラチン＋イリノテカン併用療法および逐次胸部放射線治療の第Ⅰ/Ⅱ相試験 (TORG0604))」

指導教授名
佐々木 治一郎

申請者氏名
三角 祐生

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において臨床試験を実施し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

昨今、小細胞肺癌の3割から4割は70歳以上の高齢者であり、また高齢者の比率は増加傾向にある。高齢者は臓器機能の低下が高頻度でしばしば臨床試験の対象から外れることが多く、特に高齢者の限局型小細胞肺癌（LD-SCLC）においては小規模な第II相試験が散見される程度であり、その標準治療は定まっていない。

小細胞肺癌治療を検討する際、イリノテカンの有効性は注目に値する。若年者の進展型小細胞肺癌を対象とした日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）9511試験において、試験治療群のシスプラチン+イリノテカン併用療法（IP療法）は比較治療群のシスプラチン+エトポシド併用療法（EP療法）群に対して有意に全生存期間で上回り、対照患者群の標準治療と位置づけられている。高齢者小細胞肺癌を対象とした海外のプラチナ併用療法を用いる試験でも一定の有効性が認められており、高齢者に投与しやすいカルボプラチンとの組み合わせによるカルボプラチン+イリノテカン併用療法（CI療法）を用いた臨床試験を立案した。イリノテカンが間質性肺炎に対して投与禁忌であることも考慮し、胸部放射線治療は同時照射ではなく逐次照射を選択することが適切と考えた。今後の第III相試験の試験治療群としてCI療法+逐次放射線照射が有望であるかを検討することとした。

【方法】

70歳以上の限局型小細胞肺癌患者を対象とした多施設共同第I/II相試験を計画した。パフォーマンスステータス（PS）0-2の高齢者LD-SCLCを対象とした。最大4コースのCI療法（3週1コース、イリノテカン day1,8 投与、カルボプラチン day1 投与）を投与し、最終コースの day22 より逐次放射線治療 54Gy/27Fr を施行した。第I相ではイリノテカン投与量は固定(50mg/m²)とし、カルボプラチン(レベル1：AUC=4、レベル2：AUC=5)の至適投与量を検討した。推奨投与量（RD）の決定が主要評価項目となり、各レベル6例の最大12例で検討することとした。また決定されたRDを用いて第II相試験を施行し、主要評価項目は奏効率とした。第II相の副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象、治療完遂率（完遂の定義は2コースの全身化学療法と逐次放射線治療の完了とする）とした。Simonのtwo-stage designを用い、奏効率を閾値60%から期待値80%への改善を狙い、これを α エラー片群5%、 β エラー20%で検出することとした。その結果、第II相は全35例での検討を行うこととした。病勢進行まで後治療は行わず、予防的全脳照射は主治医判断とした。

【結果】

2006年12月から2013年6月まで全43症例を12施設で集積し、第II相まで完遂した。2例は登録後に進展型と判明し解析から除外した。用量規定有害事象はレベル1：1例（C

TCAE グレード 3 の高血圧)、レベル 2 : 2 例 (いずれも同グレード 4 の血小板減少) であり、レベル 1 を RD として第 II 相へ進んだ。化学療法の投与サイクル中央値は 4 サイクル (範囲 : 1-4 サイクル) であり、放射線照射量の中央値は 54Gy (範囲 : 36-60Gy) であった。化学療法中の有害事象はグレード 3 以上の非血液毒性として食思不振、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症等を認めたが、比較的軽微に留まった。放射線照射に伴う有害事象も、概して軽微であった (グレード 3 の肺臓炎 : 2 例)。いずれの有害事象もグレード 2 以下に改善し、治療関連死は生じなかった。第 II 相 35 例中、4 例の完全奏効と 27 例の部分奏効を認め、奏効率は 88.6%と主要評価項目を満たした。第 2 相の治療完遂は 29 例であり、完遂率は 82.9%であった。52 ヶ月の追跡時点で、無増悪生存期間中央値は 11.2 ヶ月 (95%信頼区間 : 8.5-13.8 ヶ月) であり、全生存期間は 27.1 ヶ月 (同 : 17.0-37.2 ヶ月) であった。

【考察】

本試験は、高齢者を対象にしながらも、比較的有害事象は認容可能であり、また高齢者 LD-SCLC を対象とした過去の試験結果と比較しても有効性において遜色ない結果が得られた。本研究の限界として比較試験ではない点、逐次放射線照射が治療法としてベストかどうか判断が難しい点、至適投与量としてさらに多いカルボプラチンが投与できた可能性の有無、集積患者群においてシスプラチン投与が本当に困難であったか判定が難しい点などが挙げられる。また、本研究は集積に時間がかかり、41 例に 6 年半を費やしたことから、この患者群における第 III 相試験の実施はさらなる多数の集積を必要とすることから本グループでは困難と考えられた。

【結語】

高齢者 LD-SCLC に対する CI 療法と逐次放射線治療は、適切な忍容性であり、有効性も期待されるものであった。さらに多くの知見が待たれる。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	1
2-1. 患者選択基準	
2-2. 除外基準	2
2-3. 患者評価	3
2-3-1. 治療期間・追跡期間の定義	
2-3-2. 登録前（治療前）に必要な検査項目（患者特性の調査）	
2-3-3. 治療開始前の評価項目	
2-3-4. 化学療法期間中の評価項目	4
2-3-5. 放射線治療前の評価項目	
2-3-6. 放射線治療中の評価項目	
2-4. 第 I 相試験	
2-4-1. 主要評価項目と薬剤投与レベル	5
2-4-2. DLT	
2-5. 第 II 相試験	6
2-6. 各コースの投与開始基準、中止基準、再開基準、減量基準	
2-6-1. 2 コース目以降の投与開始基準	
2-6-2. 2 コース目以降の減量基準	7
2-6-3. Day8 のイリノテカン投与基準	
2-6-4. プロトコル治療中止基準	
2-7. 投与コース数	8
2-8. 併用療法	
2-8-1. 併用禁止療法	
2-8-2. 併用可能薬	
2-9. 胸部放射線治療	
2-9-1. 開始時期、休止期間、総線量準	
2-9-2. 放射線治療装置	9
2-9-3. 標的体積	
2-9-4. 線量分布計算	10
2-9-5. 標的内の線量均一性	

2-9-6. 線量分布図、線量計算	
2-9-7. 位置決め	
2-9-8. 胸部放射線治療基準	11
2-9-9. 2 コース目以降の投与開始基準	
2-10. プロトコール治療終了後	
 3. 結果	 11
3-1. 患者集積	
3-2. 第 I 相における MTD と DLT	12
3-3. 第 II 相における奏効割合	
3-4. 第 II 相における有害事象と治療サイクル数	
3-5. 第 II 相における胸部放射線照射量と放射線にまつわる有害事象	
3-6. 治療完遂率	13
3-7. 第 II 相試験患者群の追跡情報	
3-8. 無増悪生存期間と全生存期間	
 4. 考察	 13
 5. 総括	 15
 6. 今後の課題	 15
 7. 謝辞	 16
 8. 引用文献	 16
 9. 図表	 20

1. 【序論】

小細胞肺癌患者の 30-40%は 70 歳以上の高齢者であり、日本ではその比率は日本において増加傾向と言われている[1-3]。しかし、臨床試験においてはこれらの高齢者はしばしば除外され、高齢者小細胞肺癌に対する確立された標準治療はない。我々の知る限りにおいては、高齢者小細胞肺癌のランダム化比較試験は存在せず、いくつかの小規模第 II 相試験が散見されるのみである[4-7]。若年者の標準治療において標準治療とされる同時化学放射線治療は、効果が期待されるものの、「特に健康な高齢患者」においても高率の有害事象が懸念されるため、我々は導入化学療法後に放射線を照射する方が多く的高齢患者においてもより望ましいと考えた。

日本臨床腫瘍研究グループ（以下 JCOG）は 70 歳以下の進展型小細胞肺癌患者に対してシスプラチン+イリノテカン併用療法（IP）をシスプラチン+エトポシド併用療法（EP）と比較するランダム化比較試験を実施した[8]。この試験は中間解析において IP 群で有意に延長した全生存期間（OS）を認めたため早期中止となった。しかし、その後の追試験[9-13]では有意な IP の生存期間延長効果は示されなかった。しかし、日本においてはこの試験を元に IP が標準治療とされたため、イリノテカンを使用した化学療法は高齢者小細胞肺癌患者でも有効性を期待できると考えられる。

合併症を持つ高齢者においてはシスプラチンを用いた化学療法は時に毒性が強く、代替としてカルボプラチンを用いられることがある。Rossi らはメタアナリシスにおいてシスプラチンとカルボプラチンは毒性のプロファイルに違いはあるが、有効性では有意差は認めないと報告した[13]。そのため、カルボプラチンを用いた化学療法は高齢者小細胞肺癌において理にかなったものとする。

他のメタアナリシスにおいて、限局型小細胞肺癌患者に対しては同時併用化学放射線治療が逐次化学放射線治療よりも有効性が高いと報告されている[14,15]。しかし、いくつかの報告ではイリノテカンを用いた同時化学放射線治療は認容不能な毒性が見られるとされている[16,17]。胸部放射線治療における重篤な毒性を回避するために、カルボプラチン+イリノテカンを用いた併用化学療法に逐次放射線治療を組み合わせることは有効性と安全性の両面で検討に値するかもしれない。この第 I/II 相試験では高齢者小細胞肺癌患者に対する有効性と将来の第 III 相試験につながるポテンシャルがあるかどうかを検討した。

2. 【方法】

2-1. 患者選択基準

以下の全ての適格基準項目を満たした患者をデータセンターに登録した。

- 1) 病歴学的（組織診または細胞診）に小細胞肺癌であることが確認されている
- 2) 年齢が 70 歳以上

3) 病期が限局型 (Limited Disease : LD) である (Stagingに必要な検査 ; 登録4週以内の胸部CT、頭部CTまたはMRI、腹部CTまたはエコー、全身骨シンチ (ただし骨シンチはPETで代用可とする) 。骨髄穿刺は必須とはしない。)。

(付記 : 病期分類規準として本試験では以下の定義を用いる。

・ 限局型 (LD) : 一側胸郭に病変が限局するもので、同側肺門、両側縦隔および両鎖骨上窩リンパ節転移を含む。悪性胸水 (細胞診陽性、あるいは細胞診陰性でも中等量以上の胸水) は除外し、胸部CTで1cm以下の少量胸水のみを含める。胸水ドレナージにより排液を行った症例はLDとしない。胸壁浸潤はLDに含まれる。

進展型 (Extensive Disease : ED) : LDの範囲を超えて病変が拡がった場合。

4) 小細胞肺癌に対し放射線治療、化学療法の既往がない

5) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (PS) が0-2

6) 測定可能病変 (10mm以下のスライスの胸部CTでスライス幅の2倍以上の長径の病変) を有する

7) 他のがん腫に対する治療を含めて化学療法の既往がない。

8) 主要臓器機能が保持されている (登録日前14 日以内のデータとする)

- ・ 白血球数 : 4,000 / mm³以上
- ・ 好中球数 : 2,000 / mm³以上
- ・ 血小板数 : 10 万 / mm³以上
- ・ ヘモグロビン : 9 g/dL 以上
- ・ AST 及びALT : 施設内基準値の上限2.5 倍以下
- ・ 総ビリルビン : 2.0 mg/dL 以下
- ・ 血清クレアチニン : 1.5 mg/dL 以下
- ・ Ccr : 40ml/分 以上 (計算方法は問わない)
- ・ PaO₂ : 70 Torr以上

9) 本研究の参加について、文書で本人の同意が得られている

2-2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外された。

- 1) 活動性重複癌を有する
- 2) 細菌感染等、活動性の感染症を合併している
- 3) 胸部 X 線写真上、明らかな肺線維症または間質性肺炎を合併している
- 4) 6 ヶ月以内に発症した、心筋梗塞の既往を有する
- 5) コントロール困難な合併症 (心疾患、肝障害、重症糖尿病、出血等) を有する
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 7) 下痢 (水様便) のある患者

- 8) 心嚢水貯留例（少量の心嚢水であれば適格）
- 9) 大量胸水貯留例（CT で 1cm 未満幅の胸水であれば適格）
- 10) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 11) その他医師が不適当と判断した患者

またすべての参加施設でその施設固有の倫理委員会（IRB）の承認を得ていることとした。

2-3. 患者評価

2-3-1. 《治療期間・追跡期間の定義》

各患者の治療期間は、初回投与開始日から、最終放射線照射終了後1ヶ月間とした。
各患者の追跡期間は当初最終登録終了後2年とした。

2-3-2. 《登録前（治療前）に必要な検査項目（患者特性の調査）》

担当医師は以下の内容を投与開始前に調査・確認した。

- ① 施設内識別番号、②性別、③年齢、④体重、⑤身長、⑥病理組織診断名、⑦合併症の有無と疾患名および治療法、⑧薬物アレルギーの有無と薬剤名、⑨既往歴の有無と疾患名、⑩喫煙歴、⑪TNM分類、⑫臨床病期（LD/ED）、⑬治療開始予定日、⑭Stagingに必要な検査(以下の項目に対し登録4週以内；胸部CT,頭部CTまたはMRI,腹部CTまたはエコー、全身骨シンチまたはPET-CT

2-3-3. 《治療開始前の評価項目》

各種検査項目および被験者の状態の評価を行い、新規コース開始規準をクリアするか確認を行なった。

- 1) 体重（登録前2週間以内）
- 2) 自他覚症状

主に下記の項目について、観察・調査する。なお事象のGradingはNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTC）version 3.0に準拠した。
PS、悪心、嘔吐、疲労、皮疹、下痢、便秘、発熱（非感染性）、感染、発熱性好中球減少、呼吸困難、血管炎、口腔（粘膜障害）、間質性肺炎、神経障害、浮腫、脱毛、アレルギー反応、その他Grade 3 以上の毒性

- 3) 臨床検査（登録前2週間以内）

血液検査(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数)

生化学検査(アルブミン, ALP, AST, ALT, BUN, クレアチニン, LDH, 総ビリルビン, Na, K, CRP)

尿検査（蛋白、糖、潜血）

動脈血液ガス (PaO₂)

4) 胸部X線写真 (登録前2週間以内)

5) 心電図

2-3-4. 《化学療法期間中の評価項目》

1) 胸部X線写真 (各コース1回以上)

2) 自他覚症状 (各コース1回以上)

3) 体重 (各コース前)

4) 臨床検査 (週1回以上)

血液検査(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数)

生化学検査(アルブミン, ALP, AST, ALT, クレアチニン, 総ビリルビン, Na, K, CRP)

5) その他の検査

効果判定のために胸部CTを2コース毎に行い、効果を判定した。判定基準はThe Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) version 1.0を用いた。部分奏功 (Partial Response : PR) と考えられた場合には28日後に胸部CTを行いPRの持続期間を確定した。明らかな病勢増悪 (Progressive Disease : PD) であればプロトコール治療は中止とする。

2-3-5. 《放射線治療前の評価項目》

1) 胸部X線写真

2) 自他覚症状

3) 臨床検査 (週1回以上)

血液検査(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数)

生化学検査(アルブミン, ALP, AST, ALT, クレアチニン, 総ビリルビン, Na, K, CRP)

4) 動脈血液ガス (PaO₂)

2-3-6. 《放射線治療中の評価項目》

1) 胸部X線写真 (必要に応じ)

2) 自他覚症状 (週1回以上)

3) 臨床検査 (必要に応じ)

血液検査(白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数)

生化学検査(アルブミン, ALP, AST, ALT, クレアチニン, 総ビリルビン, Na, K, CRP)

4) 動脈血液ガス (PaO₂) (必要に応じ)

2-4. 第I相試験

2-4-1. 《主要評価項目と薬剤投与レベル》

第I相試験における主要評価項目は最大耐用容量 (Maximum Tolerated Dose : MTD)

および推奨投与量（Recommended Dose：RD）の決定とした。先行試験[14]に倣い、以下のイリノテカン投与量につき検討した。

レベル1：カルボプラチンArea Under the Curve（AUC）4をday 1に、イリノテカン50 mg/m²をday 1・8に投与し、3週間隔（21日間）を1コースとし、4コース投与する。4コース化学療法終了後（4コース目day22より）、胸部放射線療法（54Gy/27回）を開始する。

Day	1	8	15	22（次コース）・・・4コース目22
CBDCA AUC 4	↓			↓
CPT-11 50 mg/m ²		↓	↓	↓

胸部放射線療法 54Gy/27回	↓↓↓
------------------	-----

レベル2：カルボプラチンAUC 5をday 1に、イリノテカン50 mg/m²をday 1・8に投与し、3週間隔（21日間）を1コースとし、4コース投与する。4コース化学療法終了後（4コース目day22より）、胸部放射線療法（54Gy/27回）を開始する。

Day	1	8	15	22（次コース）・・・4コース目22
CBDCA AUC 5	↓			↓
CPT-11 50 mg/m ²		↓	↓	↓

胸部放射線療法 54Gy/27回	↓↓↓
------------------	-----

レベル1に6例登録し、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity：DLT）が2例以下であればレベル2へ移行する。レベル2でDLTが2例以上であればレベル1を至適投与量とする。レベル2でDLTが2例以下であればMTDは決定不可とするが至適投与量はレベル2とする。レベル1でDLTが3例以上見られた場合には至適投与量が決定できなかったものとし第II相試験への移行は断念する。

2-4-2. 《DLT》

DLTは化学療法2コース終了時点まで（3コース目開始前またはプロトコル治療終了まで）の期間の状態により判断する。それ以降の有害事象に関しては、DLTとはしないが、feasibilityの検討のため記載、評価する。

DLTの定義は以下に記す。

- 1) Grade3以上の非血液毒性（但し、悪心、嘔吐、低ナトリウム血症、クレアチニンを除く）
- 2) 4日以上持続するGrade4好中球減少あるいは白血球減少

- 3) Grade4 の発熱性好中球減少症
- 4) Grade4 の血小板減少
- 5) 次コース予定日から 2 週以上経過しても次コースが開始できない

2-5. 第 II 相試験

第 II 相試験の主要評価項目は奏効率 (Overall Response Rate : ORR) とした。Simon の two-stage design を用い、ORR の閾値を 60%、期待値を 80%と定め、80%の検出力で α エラーが片側 0.05 とした。その結果、以下の患者集積を予定した。

至適投与レベル 13 例 (第 I 相での患者群を含む) で中間解析を行う。奏効例 8 例以下で終了、奏効例 9 例以上であればさらに 22 例追加し計 35 例の第 II 相試験とする。

副次評価項目は全生存期間 (Overall Survival : OS)、無増悪生存期間 (Progression-Free Survival : PFS)、有害事象、治療完遂率 (完遂は化学療法 2 コース以上に加え放射線治療 50Gy 以上実施と定義した) とした。

2-6. 各コースの投与開始基準、中止基準、再開基準、減量基準

各コースの開始は投与開始前 3 日以内に以下のすべての規準を満たしていることを確認し投与することとした。規準をいずれか 1 つでも満たしていない場合は投与を行わず、検査値及び症状が回復次第、投与を開始した。ただし当該コース開始予定日より 2 週間を超えても本規準を満たさない場合は、当該症例の試験を中止とした。なおコース開始が延期された場合は延期された開始日をそのコースの day1 とし、以降のスケジュールはこれに従った。

2-6-1. 《2 コース目以降の投与開始規準》

<u>毒性</u>	<u>程度</u>
骨髄毒性	白血球 3,000/mm ³ 以上 好中球 1,500/mm ³ 以上 血小板 100,000/mm ³ 以上
腎機能	血清クレアチニン 1.5mg/dL 以下
肝機能	血清 AST、ALT 施設上限値の 2.5 倍以下
感染	感染を伴う発熱(38℃以上)がない
P.S.	0、1 あるいは 2
非血液毒性	Grade 2 以下

2-6-2. 《2 コース目以降の減量規準》

以下の規準に当てはまる場合、レベル 1 においてはプロトコール治療を終了とした。レ

ベル2においてはレベル1へ減量とした。

- 1) Grade 3 の非血液毒性（但し悪心、嘔吐、低 Na 血症、クレアチニンは除く）
- 2) Grade 3 の発熱性好中球減少
- 3) Grade 4 の白血球減少*（ $<1,000/\text{mm}^3$ ）、血小板減少（ $<25,000/\text{mm}^3$ ）

*但し、Grade4 の白血球減少の場合、全身状態が良好な場合は、担当医の判断で減量せずに予防的に顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte Colony-Stimulating Factor : G-CSF）を併用して継続してもよいこととした。

2-6-3. 《day8 のイリノテカン投与基準》

day8 のイリノテカンは投与開始前1日以内に以下のすべての規準を満たしていることを確認し投与することとした。

- 1) 白血球 $3,000/\text{mm}^3$ 以上
- 2) 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上
- 3) 24 時間以内に Grade1 以上の下痢が見られない

規準をいずれか1つでも満たしていない場合は投与を行わず、検査値及び症状が回復次第、投与を開始とした。ただし投与予定日より4日間を超えても本規準を満たさない場合は、イリノテカンの day8 の投与を中止とした。なお day8 のイリノテカンの投与が延期された場合も、そのコースの開始日 day1 を規準とした3週間間隔のスケジュールで次コース以降を行うこととした。

2-6-4. 《プロトコール治療中止基準》

下記のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を中止した。

- 1) プロトコール治療開始後に明らかな腫瘍の増大（Progressive Disease : PD）、臨床的な増悪が認められた場合。
- 2) 被験者の状態がコース開始予定日の2週間を超えても（投与予定日を15日以上経過しても）各コース開始時の投与開始規準に回復せず、治療が再開できない場合。
- 3) Grade3-4 の下痢、肺臓炎、および Grade 4 の非血液毒性（レベル1では Grade 3 の非血液毒性でも中止）。
- 4) レベル1における Grade 3 の発熱性好中球減少
- 5) レベル1における Grade 4 の白血球減少*（ $<1,000/\text{mm}^3$ ）、血小板減少（ $<25,000/\text{mm}^3$ ）
（*但し、grade 4 の白血球減少の場合、全身状態が良好な場合は、担当医の判断で減量せずに予防的 G-CSF を併用して継続してもよい）
- 6) 投与予定日までに全身状態 PS が 0-2 まで回復しない。
- 7) 患者が治療中止を申し出た場合あるいは同意の撤回があった場合。
- 8) 担当医師が治療継続不适当と判断した場合。

2-7. 投与コース数

化学療法は原則 4 コース施行するが、2 コース終了し効果が不変 (Stable Disease : SD) であればその時点で胸部放射線治療を開始しても良い。

2-8. 併用療法

2-8-1. 《併用禁止療法》

試験期間中は試験薬以外の試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わないこととした。

2-8-2. 《併用可能薬》

試験の評価に影響を与えるものの、日常臨床で使用が認可される薬剤については併用可能とした。

ただし下記記載の範囲でありその実施内容を症例報告書に記載することとした。

1) 5-HT₃ 受容体拮抗剤などの制吐療法

悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT-Antagonist などの予防投与は可能とする。また制吐目的のステロイドの併用を行なってもよいこととした。

2) G-CSF

G-CSF 製剤は保険適応に則り、主治医の判断で使用する事とした。なお G-CSF 製剤の投与は抗癌剤の投与前 24 時間以内および投与終了後 24 時間以内の投与は避けた。次コースを開始する際には G-CSF 中止 2 日後の採血で、開始規準を満足すること必須とした。評価はすべての治療が終了した時点で行った。

3) 輸血

Grade 3 以上のヘモグロビン減少の場合、濃厚赤血球輸血を行うことができることとした。また血小板数が 20,000/mm³ 未満に減少した場合、血小板輸血を行うことができることとした。ただし臨床的に出血傾向が認められる場合および急激な血小板減少が認められる場合には血小板数が 20,000/mm³ 未満にならない場合でも適宜血小板輸血を実施した。

4) その他

試験責任医師又は、試験分担医師が治療上必要と判断したものは許容した。

2-9. 胸部放射線治療

2-9-1. 《開始時期、休止期間、総線量》

胸部放射線療法は原則 4 コース化学療法終了後に実施とした。4 コース目の day22 (4 コース目の終了日の翌日) より開始し、54Gy/27 回照射とした。

祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

年未年始による開始日の遅れは、プロトコル逸脱とはしない。

胸部放射線療法は 1 回 2Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 27 回、総線量 54Gy、総治療日数 27 日、許容総治療期間は 56 日間とした。

2-9-2. 《放射線治療装置》

6MV 以上の X 線発生装置で、かつ SSD (Source Surface Distance) または SAD(Source Axis Distance)が 100cm 以上のものを用いた。

2-9-3. 《標的体積》

肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV)

化学療法終了後、放射線治療前の CT 画像を参考に設定した。原発巣については CT (肺野条件) で描出される腫瘍範囲とした (GTV primary)。転移リンパ節については CT にて短径 1cm 以上に描出されるものとした (GTV node)。

臨床標的体積 (Clinical Target Volume:CTV)

原発巣、転移リンパ節ともに GTV と同一とした(GTV primary、GTV node)。ただし、画像上、原発巣がほぼ消失している場合には、化学療法前の画像所見を参考として、原発巣が存在した気管支周囲の領域を後述する照射範囲 (V_{20}) の条件に配慮しながら臨床標的体積に含めた。所属リンパ節に対する予防照射領域は CTV subclinical とした。CTV subclinical には同側肺門および#2, 3, 4, 7 リンパ節領域を含め、その他の領域はリンパ節転移が認められるときのみ含めた。ただし対側肺門リンパ節領域はいかなる場合も予防照射領域に含めないこととした。

計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)

上記 CTV にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン(側方向 0.5-1cm 程度、頭尾側方向 1-2cm 程度)を加えたものとし(PTV primary、PTV node、PTV subclinical)、照射体積 (照射野) はこれらの PTV を含むものとした。典型的な症例において照射野辺縁までは 1.0-1.5cm となった。なお、照射野の作成に当たっては、20Gy 以上照射される正常肺の体積 V_{20} が正常肺全体の 35%以下 ($V_{20} \leq 35\%$) となるようにする。Dose Volume Histogram (DVH)で評価できない場合には、照射野が X 線シミュレータ写真上片側肺の 1/2 (右上葉または左上区原発の場合には 2/3) を超えないようにした。

照射野の形成には鉛ブロックまたは multileaf collimator を用いた。

ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにした。

なお、1 回の治療においては各門すべて照射とした。2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容しなかった。

治療は前後対向 2 門照射で開始し、PTV primary、PTV node、PTV subclinical に 40Gy

照射した。その後はブースト照射として PTV primary および PTV node に対して 14Gy を追加した。ブースト時の PTV primary および PTV node は治療開始後の腫瘍の縮小に応じて縮小した。PTV subclinical へのブースト照射は行わなかった。ブースト照射においては斜入対向 2 門あるいは必要に応じて側方 2 門照射、多門照射等を用いた。放射線治療前に腫瘍がほぼ消失している症例では、残存リスクが最も高いと考えられる領域にブースト照射を行うか、ブースト照射を省いてもよいこととした。

後方脊髄遮蔽は PTV primary および PTV node への線量不足が生じない場合を除き許容されないこととした。

2-9-4. 《線量分布計算》

標的基準点は均等荷重対向 2 門照射においては中心軸上の体厚中心点、不均等荷重対向 2 門照射では標的体積の中心、対向 2 門以外の 2 門以上の照射法においては中心軸上の各ビームの交点、一門照射においては標的体積の中心とした。

2-9-5. 《標的内の線量均一性》

胸壁の傾斜による体厚の変化を考慮すると、PTV への線量のばらつきが標的基準点線量の $\pm 5\%$ を超える場合には補償フィルターの使用が望ましいが、本試験では必須とはしなかった。ただし、標的基準点を含む横断面（アイソセンター面）では PTV への線量が処方線量の 95%以上 110%以下となるように照射野を設定した。

2-9-6. 《線量分布図、線量計算》

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し、治療終了時における標的基準点の総線量を記載することとした。CT に基づく線量分布計算を出力することが望ましいが、本試験では必須とはしなかった。また、線量計算、モニターユニット算出にあたっては、不均一補正、肺補正は行わなかった。

2-9-7. 《位置決め》

X 線 CT 所見に基づき、CT または X 線シミュレータによる位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成した。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影した。なお EPID (Electric Portal Imaging Device)による位置照合でこれを代用することを可とした。なおリスク臓器—最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）は下記とした。

脊髄：40 Gy

心臓（全体）：36 Gy

肺：線量は規定しないが、20 Gy 以上照射される体積は可能な限り小さくする。

2-9-8. 《胸部放射線治療開始基準》

胸部放射線治療開始 3 日以内に以下のすべてを満たすこととした。

- 1) P.S. 0-2
- 2) 白血球 2,000/mm³ 以上
- 3) 室内気吸入下で PaO₂ 65torr 以上
- 4) 胸部 X 線写真上、明らかな肺線維症または間質性肺炎を合併していない

2-9-9. 《胸部放射線療法休止基準》

以下のいずれかが見られた場合、胸部放射線療法を休止とした。

- 1) Grade3 の非血液毒性
- 2) P.S 3-4
- 3) Grade2 の肺臓炎／肺浸潤（Grade3 以上では治療中止）
- 4) 腋下温で 38℃以上の発熱
- 5) Grade2 以上の低酸素血症で、かつ、PaO₂ の 10torr 以上の低下
なお放射線休止後、以下の基準をすべて満たせば放射線治療再開とした。
 - 1) 非血液毒性が Grade2 以下
 - 2) P.S. 0-2
 - 3) 解熱剤を使用せず、24 時間以内に腋下温で 38℃以上の発熱がない。
 - 4) PaO₂ が前値に比べ 10torr 以上低下していない

放射線休止後、14 日経過しても再開できない場合にはプロトコール治療を中止とした。

2-10. プロトコール治療終了後

治療終了後 PD と確認されたら抗がん剤治療は制限なく許容された。また、完全寛解（Complete Response : CR）を得た場合は予防的全脳照射（Prophylactic Cranial Irradiation : PCI）は必須とはしないが許容された。

3. 【結果】

3-1. 患者集積

2006 年 12 月より 2013 年 6 月にかけて（約 6 年半）、12 の施設において 43 人が登録された。37 人が第 II 相試験として RD での治療を受け（第 I 相として投与された 6 人を含む）た。なおそのうち 2 人は登録後に ED と分かり、解析からは除外された。登録患者の年齢中央値は 75 歳（70 歳-86 歳）で、PS : 2 はひとりのみであった。対側縦隔以遠のリンパ節転移を有する患者（N3）は 10 人であった。詳しくは Table 1 に記載する。

3-2. 第 I 相における MTD と DLT

Table 2 に示すとおり、第 I 相試験では 12 人を集積した。レベル 1 では、6 人中ひとりのみ DLT を認めた (Grade 3 の高血圧) のみであり、レベル 2 での集積に進んだ。レベル 2 の 6 人においては 2 人で DLT を認め (Grade 4 の血小板減少 2 人、うちひとり Grade 3 の緑内障を併発した) た。その結果、MTD および RD はレベル 1 となった。

3-3. 第 II 相における奏効割合

RD で治療された解析対象の 35 人において、4 人の CR と 27 人の PR を得た。ORR は 88.6% (95%信頼区間: 73.3%-96.8%) となり、第 II 相の主要評価項目を満たした。2 人は不変であり、PD は認めなかった。残り 2 人は、Grade 3 の肺臓炎を胸部放射線治療中に認め、また PD 確認前に後治療が導入されたため評価不能とした。病勢制御割合 (CR、PR、SD の総和の比率) は 94.3% (95%信頼区間: 80.8%-99.3%) であった。

3-4. 第 II 相における有害事象と治療サイクル数

第 II 相 35 人の化学療法中における有害事象を table 3 に示す。Grade 3 以上の好中球減少 (25.7%) や血小板減少 (2.8%) を認めたが、治療関連死はなく、すべての Grade 3 以上の有害事象はその後回復した。Grade 4 の非血液毒性は低ナトリウム血症のみ認めた。Grade 3 以上の下痢は認めなかった。

G-CSF は 19 人で使用され (54%)、複数の化学療法サイクルで使用された患者はそのうち 15 人であった。

レベル 1 が RD となり、減量の規定は第 II 相で設定されないため、以下の有害事象で 7 人の患者がプロトコル治療中止となった: 遷延する血小板減少症、Grade 3 の高血圧、Grade 3 の発熱性好中球減少症、Grade 3 の ALT 上昇、Grade 3 の肺炎、Grade 3 のクレアチンキナーゼ上昇、遷延する肺炎 (いずれも重複なし)。「遷延する」の事象は次コース開始までの日数基準をこえて遷延したものであった。RD で治療された 35 人中、28 人 (80%) が 4 サイクルの化学療法を完遂した。

3-5. 第 II 相における胸部放射線照射量と放射線にまつわる有害事象

胸部放射線照射量はプロトコル治療中止となった患者も含めると 36Gy から 60Gy の範囲であった。うち 25 人 (71.4%) で予定された 54Gy の照射を行った。照射中にひとりが PD となり照射を終了した。Table 3 に放射線照射における有害事象を記載する。Grade 3 の放射線肺臓炎はふたり (5.7%) で認めた。おのおのの肺臓炎発現時の照射線量は 44Gy と 54Gy であった。いずれも副腎皮質ステロイドの投与で治癒し、この両名は最終追跡時においても無増悪を維持していた。

3-6. 治療完遂率

2 コース以上の化学療法と 50Gy 以上の胸部放射線治療を受けた患者は 35 人中 29 人 (82.9%) であった。

3-7. 第 II 相試験患者群の追跡情報

7 人 (20%) で PCI が実施された。23 人 (66%) で再発を認め、うち 18 人は全身化学療法を受けた。5 人 (14%) は脳転移に対して頭部放射線照射を受けた。再発がはじめに見られた箇所は遠隔転移 (中枢神経系 11 人、その他 12 人) が主体であったが特段の傾向は見られなかった。11 人が照射を行った局所の再増大を認め、うち 4 人は遠隔転移を併発した。再発確認前に 2 人の患者が別要因で死亡し、その他追跡期間中に死亡した患者は小細胞癌の進行が死因であった。

3-8. 無増悪生存期間と全生存期間

試験解析対象患者全 41 人の PFS の中央値は 10.8 ヶ月 (95%信頼区間: 9.3 ヶ月-12.3 ヶ月) であった。第 II 患者 35 人の PFS の中央値は 11.2 ヶ月 (95%信頼区間: 8.5 ヶ月-13.8 ヶ月) であった。試験解析対象患者全 41 人の OS の中央値は 25.3 ヶ月 (95%信頼区間: 18.0 ヶ月-32.6 ヶ月) であった。第 II 患者 35 人の PFS の中央値は 27.1 ヶ月 (95%信頼区間: 17.0 ヶ月-37.2 ヶ月) であった。第 II 相における追跡期間中央値は 52 ヶ月であった。Fig.1 に無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を、Fig.2 に全生存期間の同曲線を示す。

【考察】

いくつかの報告によると、LD-SCLC の標準治療は年齢にかかわらず同時化学放射線治療であるとされている[18]。しかし、同治療は脆弱性を持つ高齢者においてほかの治療法なら耐えうる素質を持っていてもしばしば毒性が強く表れる。未だに SCLC においては個別化治療の方針が十分に定まっておらず、高齢化が進む日本のような国では特に多くの高齢者で受け入れられる治療法の確率が望ましい。

序論ではイリノテカンの SCLC に対する有効性につき述べたが、ほかにもいくつかの報告でイリノテカンは高齢者への有効性が示唆されている。筆者らは、本試験と同様のカルボプラチン+イリノテカン療法 (CI) を用いたふたつの臨床試験において、SCLC に対する一定の有効性を見いだした[19,20]。さらに、海外の臨床試験においても、高齢者のみならず若年者においても適切な有効性と安全性が示されている[21-23]。Schmittel らは ED-SCLC を対象に第 III 相試験において CI とカルボプラチン+エトポシド療法 (CE) を比較した[21]。この試験では主要評価項目としての PFS の優位性は示すことができなかった。

たが、OS はやや CI において優勢な結果が見られた。また同様に ED-SCLC を対象に CI と CE を比較した試験がノルウェーで行われ、主要評価項目の OS は有意に CI で良好であった。また、同時に生活の質も CI でやや優れていた。

筆者らが本試験で示した有効性と安全性のデータは、過去の高齢者を対象とした試験と比べても劣るものではなかった[24-26]。高齢者を対象とした研究であったが、いくつかの集積患者で長期生存が得られた。5 年生存率としておおむね 30%程度という数値は比較的良好な結果であると考え（類似の試験との比較を table 4 に示す）。しかし、試験に登録可能な臓器機能を持つ高齢者が相対的に少なく、集積に時間がかかったことは否めない。この試験で見られた有害事象は総じてマイルドであった。それは Grade 3 以上の有害事象がすべて回復し治療関連死が出なかったことが根拠である。

一般に SCLC 患者は長年の喫煙歴を有し、それが臓器機能の脆弱性につながるとされている[27,28]。そのため、高齢者 SCLC 患者の試験への集積は一般的に難しい。しかし、この研究では良好な成績と認容可能な有害事象を両立することができ、その生存期間データは若年患者を対象とした研究[29,30]と比較しても特段劣るものではなかった。数名の患者ではプロトコル治療終了となる有害事象を認めたが、回復し全患者で胸部放射線治療に進むことができた。

SCLC に対してイリノテカンを用いた治療では高度の下痢や間質性肺炎が懸念される。しかし、この研究における下痢は対応可能な範囲に留まった。それは、一般に若年者の SCLC 治療で用いられる投与量よりも少ない設定となっていたからである可能性が考えられる。第 II 相試験の有害事象データを概覧すると、更に投与量の多いレベル 2 が RD として適切であった可能性も否定はできない印象がある。しかし、筆者らが行った高齢者 ED-SCLC に対する試験においては、レベル 1 と同様の投与量とした CI を用いた結果、Grade 3 以上の好中球減少症や血小板減少症により、10 人中 7 人の患者でコース中 7 日以上の治療の遅れを生じていた[20]。この試験は ED-SCLC が対象ではあったが患者選択基準は本研究と類似であり、治療強度を上げるという観点からレベル 2 の投与量を実施したとしても、治療の遅れにより Dose Intensity は高まらなかったのではないかと推測される。

再度放射線治療のタイミングに目を向けてみると、いくつかのメタアナリシスにおいて早期に胸部放射線治療を行うことの優位性が報告されている[31-33]が、実地臨床の観点からこの対象患者群に同時化学放射線治療を行うことへの懸念をぬぐうことができず、本研究では逐次化学放射線治療を採用した。Syukuya らは 75 歳以上の LD-SCLC 患者に関する報告で、同時化学放射線治療を受けることができたのは対象 20 人中 5 人のみであったと報告している[34]。この試験は前向き研究ではなくバイアスが否定できないが、高齢者 LD-SCLC 患者群は高度の喫煙歴と多数の合併症をもつことが多く、実地臨床で安全性を重視した治療選択が実際に行われていることを示している。また、同研究では同時化学放射線治療を受けた 5 人中 2 人は高度の有害事象により治療中止となったと報告している。こ

の結果から Syukuya らが同時化学放射線治療を多くの症例で避けたことは、過剰な合併症への懸念からのオーバートリアージであったとはいいたいと考える。筆者らは同時化学放射線治療の可能性を否定はしないが、一般的に用いることは難しいと考えている。

本研究における胸部放射線治療の照射量は概して十分量と言うことができ、重篤な肺臓炎や食道炎はまれであった。逐次放射線治療を用いると、化学療法で縮小した腫瘍に対する縮小した領域に放射線治療を行うこととなり、それが胸部放射線治療の有害事象の頻度が少ないことに関連した可能性を考える。

この研究の実施中に JCOG は 70 歳未満の若年 LD-SCLC に対してシスプラチン+エトポシドを用いた同時放射線治療を行い、その後の地固め療法としてシスプラチン+イリノテカンまたはシスプラチン+エトポシドを比較するランダム化第 III 相試験を報告した[30]。主要評価項目の OS はイリノテカン使用群でやや良好であったが、有意差を示すことはできなかった。この試験結果はイリノテカンの優越性への疑問となり得るが、同時期の海外の試験では ED-SCLC に対してシスプラチン+イリノテカンまたはシスプラチン+エトポシドを比較したところイリノテカンの有効性を支持する結果[11]が出ており、この併用の比較に関してはさらなる研究が待たれるところである。

本研究ではいくつかの限界も示唆される。まず本研究は比較試験ではない単アームの第 II 相試験であり、その集積症例数も多くはない。そのため本研究を持って CI の優越性を語るができない点が挙げられる。また、筆者らは毒性の観点から逐次放射線治療を採用したが、対象患者群にとって逐次照射がベストと言い切ることは本研究からはできないと思われる。また、第 II 相試験における有害事象が比較的軽微にとどまったことから、一意見として、RD はレベル 1 とレベル 2 の中間量であった可能性は否定できない。ほかにも、PS : 2 の組み入れが全体の中で 1 例にとどまったことを考慮すると、本研究から PS : 2 の患者への有効性と安全性を議論することは難しいと言うことができる。最後に、メタアナリシスでは SCLC 治療におけるカルボプラチンベースの治療とシスプラチンベースの治療では有意差はないとされているが[13]、本研究の患者群が若年者の標準であるシスプラチンベースの治療を安全に受けることができた可能性が否定できないことが挙げられる。

5. 【総括】

CI を用いた逐次化学放射線治療は高齢者 LD-SCLC 患者において適切な認容性と有効性を持っていると考える。さらなる研究によりその意義を検討することが望ましい。

6. 【今後の課題】

本研究を以て第 III 相試験を対象患者群に実施することは症例集積の観点からただちには困難であると言わざるを得ない。そのため、今後は研究を推進するための症例集積体制の

構築が課題となる。また、一般的な化学療法の有害事象データとして、高齢者を対象としながらも比較的軽い毒性であったことから、いずれかの薬剤に関して安全性を保ちつつもう少し Dose Intensity を高めることができるかどうかを検討される。

7. 【謝辞】

本研究の立ち上げに尽力された猶木克彦現北里大学呼吸器内科主任教授にまず深謝申し上げたい。また症例集積に携わった各施設の責任医師・担当医、データ集積に貢献いただいた東邦大学衛生学教室の担当者と NPO 法人胸部腫瘍臨床研究グループ (TORG) の渡辺古志郎前代表と担当者、効果安全性評価委員会メンバーとして尽力された長尾啓一氏、有岡仁氏、西尾誠人氏に感謝の意を表したい。論文作成にあたり北里大学呼吸器内科佐々木治一郎教授に指導いただいた。本研究に携わったすべての方に今一度感謝申し上げる。

8. 【引用文献】

1. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:534-9.
2. Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, Gridelli C. Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. *Cancer*. 2010;116:1192-1200.
3. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the monitoring of cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:388-96.
4. Westeel V, Murray N, Gelmon K, Sheh A, Sheehan F, McKenzie M et al: New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol*. 1998;16:1940-7.
5. Murray N, Grafton C, Shah A, Gelmon K, Kostashuk E, Brown E et al: Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:3323-8.
6. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Carboplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer*. 1998;82:836-41.
7. Kubo T, Harita S, Okada T, Kamei H, Hosokawa S, Maeda T et al. Phase II study of topotecan and cisplatin with sequential radiotherapy in elderly

- small cell lung cancer patients (Okayama Lung Cancer Study Group; OLCSSG 0102). *J Clin Oncol*. 2015;33 (suppl:abstr 7572).
8. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
 9. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE et al. Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27:2530-5.
 10. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T et al. Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2038-43.
 11. Zatrroukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010;21:1810-6.
 12. Lara PN Jr, Chansky K, Shibata T, Fukuda H, Tamura T, Crowley J et al. Common arm comparative outcomes analysis of phase 3 trials of cisplatin + irinotecan versus cisplatin + etoposide in extensive stage small cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116: 5710-5.
 13. Rossi A, Di Maio B, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*. 2012;30:1692-8.
 14. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC et al. Systematic Review Evaluating the Timing of Thoracic Radiation Therapy in Combined Modality Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4837-45.
 15. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:461-73.
16. Yokoyama A, Kurita Y, Saijo N, Tamura T, Noda K, Shimokata K et al. Dose-finding study of irinotecan and cisplatin plus concurrent radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1998;78:257–62.
 17. Kubota K, Nishiwaki Y, Sugiura T, Noda K, Mori K, Kawahara M et al. Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited-stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5534-8.
 18. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Treatment of Small Cell Lung Cancer. 2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf Accessed 16 Sep 2016.
 19. Okamoto H, Naoki K, Narita Y, Hida N, Kunikane H, Watanabe K. A combination chemotherapy of carboplatin and irinotecan in elderly patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2006;53:197-203.
 20. Misumi Y, Nishio M, Takahashi T, Ohyanagi F, Horiike A, Murakami H et al. A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:116-21.
 21. Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan–carboplatin with etoposide–carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011;22:1798-804.
 22. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C et al. Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer; A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:4261-7.
 23. Sato M, Ando M, Minami H, Ando Y, Ando M, Yamamoto M et al. Phase I/II and pharmacologic study of irinotecan and carboplatin for patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48:481-7.

24. Turissi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-71.
25. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Carboplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer*. 1998;82:836-41.
26. Okamoto K, Okamoto I, Takezawa K, Tachibana I, Fukuoka M, Nishimura Y et al. Cisplatin and etoposide chemotherapy combined with early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:54-9.
27. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:649-56.
28. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Smoking as a predictor of frailty: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 131.
29. Kelley MJ, Bogart JA, Hodgson LD, Ansari RH, Atkins JN, Pang H et al. Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, CALGB 30206. *J Thorac Oncol*. 2013;8:102-8.
30. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:106-13.

31. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4837-45.
32. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1057-63.
33. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006;24:3823-30.
34. Syukuya T, Takahashi T, Harada H, Ono A, Akamatsu H, Taira T et al. Chemoradiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer in elderly patients aged 75 years or older. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:176-83.

9. 【図表】

Fig.1 無増悪生存期間

Fig.2 全生存期間

Fig.1

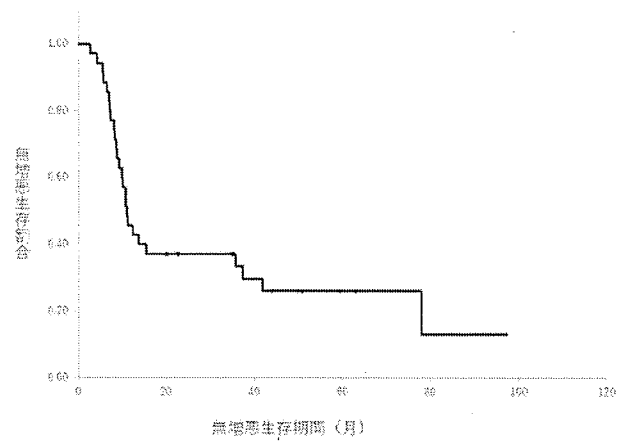


Fig.2

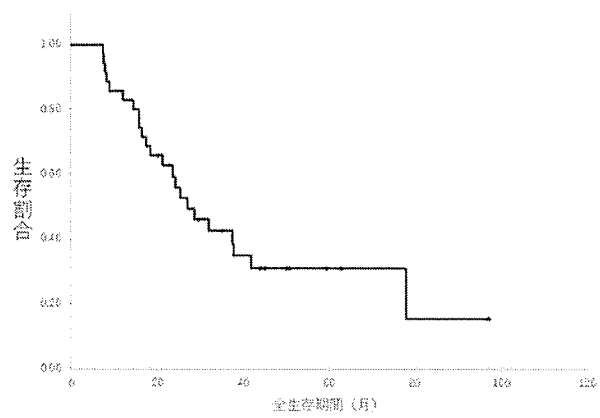


Table 1 患者群の基本特性

	第I相	第II相
患者数	12	35*
年齢(歳)		
中央値	72	75
範囲	70-81	70-86
性別		
男性	9 75%	25 71%
女性	3 25%	10 29%
ECOG PS		
0/1/2	8/4/0	17/17/1
TNM分類		
T 1/2/3/4	2/6/0/4	10/14/5/6
N 0/1/2/3	0/4/5/3	2/8/17/8
Brinkman喫煙指数		
中央値	1000	1000
範囲	0-3600	0-2950

*第I相の6人を含む。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Table 2 第I相試験の化学療法中における有害事象の最大グレード

事象名	レベル1 n=6			レベル2 n=6		
	Grade (NCI-CTC ver. 3.0)					
	1-2	3	4	1-2	3	4
白血球減少	5	1	0	5	1	0
好中球減少	4	2	0	3	2	1
貧血	5	1	0	5	1	0
血小板減少	6	0	0	4	0	2*
疲労	6	0	0	6	0	0
食思不振	6	0	0	6	0	0
嘔気	6	0	0	6	0	0
嘔吐	6	0	0	6	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0
下痢	6	0	0	6	0	0
便秘	6	0	0	6	0	0
脱毛	6	0	0	6	0	0
発熱性好中球減少	6	0	0	6	0	0
肺炎	6	0	0	6	0	0
高血圧	5	1*	0	6	0	0
緑内障	6	0	0	5	1*	0

NCI-CTC: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria

*用量制限毒性

Table 3

第II相試験の化学療法または胸部放射線治療における有害事象の最大グレード

第II相の化学療法				胸部放射線治療			
n=35 事象名	Grade (NCI-CTC ver. 2.0)						
	1-2	3	4 3+4 (%)	1-2	3	4 3+4 (%)	
白血球減少	27	3	2 14.3	14	0	0	
好中球減少	13	14	4 51	10	3	0 8.4	
貧血	20	11	2 37.1	21	3	0 8.4	
血小板減少	24	2	2 11.4	4	1	0 2.8	
血小板減少症	1	2	1 8.6	1	1	0 2.8	
AST/ALT上昇	12	1	0 2.8	5	0	0 0	
疲労	18	0	0 0	6	0	0 0	
食欲不振	21	5	0 14.3	6	0	0 0	
嘔気・嘔吐	21	1	0 2.8	2	0	0 0	
皮膚	2	0	0 0	5	0	0 0	
食道炎	0	0	0 0	12	0	0 0	
下痢	18	0	0 0	3	0	0 0	
口内炎	0	1	0 2.8	3	1	0 2.8	
脱毛	14	0	0 0	10	0	0 0	
感染症	1	0	0 0	0	0	0 0	
発熱性好中球減少	2	0	0 5.7	0	0	0 0	
肺腫炎	0	2	0 5.7	4	2	0 5.7	

NCI-CTC: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria

AST: Aspartate transaminase ALT: Alanine transaminase

Table 4

著者	年齢	レジメン内容	胸部放射線治療	生存期間データ
Turissiら[24]	全	CDDP + ETP	45Gy, 1回1回または2回分割 同時併用	MST:19ヶ月(1回分割) MST:23ヶ月(2回分割)
Jeremicら[25]	≥70	CBDCA + ETP	45Gy, 1回2回分割, 同時併用	2年生存割合:32% 5年生存割合:13%
Okamotoら[26]	≥70	CDDP + ETP	45Gy, 1回2回分割, 同時併用	MST:24.1ヶ月
本研究	≥70	CBDCA + IRINOTECAN	54Gy, 1回1回分割, 逐次	MST:27.1ヶ月

CDDP: シスプラチン

CBDCA: カルボプラチン

ETP: エトポシド

MST: Median Survival Time