

参考：カルボプラチン/ペメトレキセド投与例

day 1		
1) 生食水 100 ml + カイトリル 3 mg + デカドロン 8 mg		20 min
2) 生食水 100 ml + アリムタ 500 mg/m ²		10 min
3) 5%ブドウ糖 250 ml + パラプラチン AUC 6		1hr

※カルボプラチンの投与量算出法

①血清クレアチニン値 (Cr) より下記の式にて Ccr を算出し、②それをカルバートの式に代入して算出する。但し、Ccr は 120(ml/min) を上限とする。

- ① Male: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{Cr \times 72\}$
 Female: $Ccr = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{Cr \times 72\}] \times 0.85$
 ② CBDCA 投薬量 = $(25 + Ccr) \times AUC 6$

8.3. 併用療法

他の抗癌剤 (ホルモン剤を含む)、BRM、放射線療法、手術療法など本治療の評価に影響する薬剤・治療法の併用は行わない。慎重な併用投与が求められる薬剤については、各薬剤の添付文書参照のこと。

8.4. 副作用対策

ゲフィチニブ療法:

- (1) 微熱、呼吸困難感、息切れに注意しすぐに報告するように患者指導する。間質性肺炎の発症を早期にとらえる。
- (2) 投薬開始後少なくとも4週までは特に慎重な観察を行う。
- (3) 皮診、下痢や食欲不振などの副作用では、ゲフィチニブの休薬・隔日投薬を行ってもよい

ゲフィチニブの主な副作用として発疹 (32 例) 62.7%、下痢 25 例 (49.0%)、搔痒症 25 例 (49.0%)、皮膚乾燥 17 例 (33.3%)がある。また市販後に行われた調査ではイレッサによる急性肺障害、間質性肺炎が 5.8%で認められ、2.3%の死亡率がある。

<特記事項：急性肺障害・間質性肺炎の早期発見と治療>

肺障害が疑われる時は可能な限り以下の検査を行う。

- ・ 動脈血分析、胸部 HRCT
- ・ 発熱がある場合、抗生物質投与前の静脈血細菌培養
- ・ KL-6、マイコプラズマ抗体価、β-D グルカン

担当医師は、患者に呼吸困難、発熱、咳等の症状の発現または悪化が認められた場合には、すぐに来院もしくは電話等で連絡するよう指導を行う。担当医師等は患者から電話等連絡があった場合は、直ちに休薬の指示を出し、すぐに来院するよう要請する。呼吸困難、発熱、咳等の発現、また以前からあったこれらの症状に変化があった場合、担当医師等は、直ちにCT又はHRCT等の検査を実施し間質性肺炎等の有無の診断を行う。間質性肺炎等と診断された場合には、直ちに試験治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行う。

患者の症状が急性肺障害・間質性肺炎によるものでないことを診察をもって確認できるまでは、服薬を再開しない。

カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペメトレキセド療法:

- (1) 投薬当日のアナフィラキシー様反応に注意する。
- (2) G-CSFは、原則として好中球数 1,000/mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)、又は好中球数 500/mm³未満が観察された時点から投薬する。日和見感染時は、血液培養など各種培養、β-D-グルカン採血などを行った後に広域抗生物質を投薬するのが適切と

考えられる。

- (3) 血小板輸注は、原則として血小板数 2 万/mm³未満で行い、10 単位程度/日が通常の使用方法である。

※ペメトレキセドの市販直後調査において、腎障害の程度に応じて血中濃度の上昇が認められ、投与前クレアチニン・クリアランス (Ccr) が 45~60 mL/min 未満の患者において忍容性に問題が生じ得ることから、本剤及びシスプラチンを腎機能の低下した患者に投与する場合は、危険性と有用性を十分考慮することとされている。

※非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇し副作用が増強するおそれがあり慎重に投与することとされている。軽度から中等度の腎機能障害 (Ccr が 45~79 mL/min) の患者に半減期の短い NSAIDs (イブプロフェン、アスピリン等) を投与する場合は、本剤投与の 2 日前から投与 2 日後の 5 日間、あるいは、半減期の長い NSAIDs (ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム等) を投与する場合は、本剤投与の 5 日前から投与 2 日後の 8 日間、できる限り併用を控えるよう、また、併用が必要な場合は、骨髄抑制、腎毒性、消化器毒性などの本剤副作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察することとされている。

8.5. 次コース投与開始基準および減量基準

8.5.1. ゲフィチニブ単独療法群の場合

- 1) 肺障害以外の皮膚障害、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害などのゲフィチニブ療法が原因と推察される非血液学的副作用が治療継続のうえで支障になる場合は (CTCAEでGrade 2 相当)、ゲフィチニブの隔日投薬に移行してもよい。副作用が許容範囲内に改善した場合は、連日投与に戻すことを検討する。
- 2) Grade3 以上の非血液毒性、または PS 3 以上への悪化にて休薬する。Grade 2 かつ PS 2 以下に回復したところでゲフィチニブを再開可能とする。
- 3) 4 週間の休薬後もゲフィチニブを再開できない場合は本試験を中止にする。

8.5.2. とゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群の場合

カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペメトレキセドの治療を開始する場合には、投与開始日の前日または当日に以下の全ての基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか一つでも満たしていない場合は、投与は行わず、検査値及び症状が回復次第、投与を開始する。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う。投与開始予定日より 21 日を越えても本基準を満たさない場合は、当該症例の試験を中止する。

第 2 コース以降カルボプラチン/ペメトレキセド投与開始基準

項目	程度
PS	0~2
好中球数	1500/mm ³ 以上
血小板数	100000/mm ³ 以上
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
AST/ALT	≤ 各施設の正常値上限の 2 倍
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下※
その他の自他覚所見および一般臨床所見 (低 Na 血症は除く)	Grade2 以下

※治療前と比べてクレアチニン値が 0.5 以上増加した場合は Ccr の再測定が望ましい

ペメトレキセド単剤 (維持療法するとき) 投与開始基準

項目	程度
PS	0~2
好中球数	1500/mm ³ 以上
血小板数	100000/mm ³ 以上
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
AST/ALT	≦ 各施設の正常値上限の2倍
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下※
その他の自他覚所見および 一般臨床所見 (低Na血症は除く)	Grade2 以下

※治療前と比べてクレアチニン値が 0.5 以上増加した場合は Ccr の再測定が望ましい

◆ゲフィチニブ療法のコース内における休薬および再開基準

- 1) 肺障害以外の皮膚障害、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害などのゲフィチニブ療法が原因と推察される非血液学的副作用が治療継続のうえで支障になる場合は (CTCAEでGrade 2 相当)、ゲフィチニブの隔日投薬に移行してもよい。副作用が許容範囲内に改善した場合は、連日投与に戻すことを検討する。
- 2) Grade3 以上の非血液毒性、または PS 3 以上への悪化にて休薬する。Grade 2 かつ PS 2 以下に回復したところでゲフィチニブを再開可能とする。
- 3) Day56 までにこれらの有害事象が回復しなかった場合は、当該コースのゲフィチニブの投与は中止とする。また再開後の服用も Day56 までとする。
- 4) 4 週間の休薬後もゲフィチニブを再開できない場合は本試験を中止にする。

なお本試験の場合には有害事象がカルボプラチン/ペメトレキセド療法(維持ペメトレキセド療法)とゲフィチニブ療法のどちらが原因なのか判断が難しい場合があるが、基本的には施設の施設責任者の判断として上記のように対処する。

◆第2コース以降の投与量変更基準

前コースにおいて下表の毒性が認められた場合は、当該コースでのペメトレキセドとカルボプラチンの投与量を基準に従い減量する。減量は2回まで可とする。3回以上の減量が必要となった場合は、当該症例の試験を中止する。

《カルボプラチン/ペメトレキセド療法における減量基準》

第1段階

前コースの毒性	Pemetrexed	CBDCA
白血球数 1000/mm ³ 未満 または好中球数が 500/ μ L 未満が 4 日以上持続	500mg/m ² →400mg/m ²	AUC 6→5
血小板数 25000/mm ³ 未満	500mg/m ² →400mg/m ²	AUC 6→5
発熱性好中球減少 (好中球 1000/mm ³ 未満かつ 38℃以上 の発熱)	500mg/m ² →400mg/m ²	AUC 6→5
1.5 mg/dL 以上の 血清クレアチニン上昇	500mg/m ² →400mg/m ²	AUC 6→5
Grade3 以上の非血液毒性 (低Na血症は除く)	500mg/m ² →400mg/m ²	AUC 6→5

第2段階

前コースの毒性	Pemetrexed	CBDCA
白血球数 1000/mm ³ 未満 または好中球数が 500/ μ L 未満が 4 日以上持続	400mg/m ² →350mg/m ²	AUC 5→4
血小板数 25000/mm ³ 未満	400mg/m ² →350mg/m ²	AUC 5→4
発熱性好中球減少 (好中球 1000/mm ³ 未満かつ 38°C 以上 の発熱)	400mg/m ² →350mg/m ²	AUC 5→4
1.5 mg/dL 以上の 血清クレアチニン上昇	400mg/m ² →350mg/m ²	AUC 5→4
Grade3 以上の非血液毒性 (低Na血症は除く)	400mg/m ² →350mg/m ²	AUC 5→4

注意：間質性肺炎の発症は、Grade を問わずに試験治療中止とする。

◆ペメトレキセド単剤療法における減量基準

ペメトレキセド単剤療法に移行する際、カルボプラチン/ペメトレキセド併用時にすでに減量されていた場合、減量されたペメトレキセドの投与量にて継続する。ペメトレキセド単剤療法時は上記のように併用療法時と同じ基準で減量を行うが、最少投与量を 350mg/m²としてそれ以上減量が必要な時は試験を中止する。

8.6. 支持療法

- 1) 保険適応内で施行される、制吐剤、輸血、G-CSF 製剤、ビスフォスフォネート製剤、鎮痛剤、精神安定剤に関しては原則として制限をもうけないが、以下にG-CSF 製剤及び血小板輸血使用の基準の目安を示す。
- 2) G-CSF 製剤は、好中球 < 500/mm³、白血球数 < 1,000/mm³、発熱 (38.0°C 以上) 又は感染症 (臨床的又は微生物学的に確認されたもの) を伴う Grade 3 (1,000/mm³ 未満) 以上の好中球減少時に推奨される。G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm³ を越えた時点で中止する。
- 3) 血小板輸血は、血小板数が 20,000/mm³ 未満に減少した場合に考慮する。ただし、臨床的に出血傾向が認められる場合及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する。

9. 試験治療の終了 (中止) 基準

- 1) カルボプラチン/ペメトレキセド療法 (維持ペメトレキセド療法) において次コース投与開始予定日より 21 日後までに投与を開始できなかった場合
- 2) カルボプラチン/ペメトレキセド療法 (維持ペメトレキセド療法) において 3 回目の減量が必要となった場合
- 3) ゲフィチニブを 4 週間の休薬後も再開できなかった場合
- 4) (Grade を問わず) 肺臓炎が出現した場合。以後、パルス療法などのステロイドの使用を考慮する。
- 5) 治療開始後、原病の増悪 (PD) が認められた場合 (SD では続行する) ただし脳転移や骨転移などの局所的な増悪に対して姑息的放射線治療で対応可能と判断される場合には、試験担当医師の判断でプロトコル治療に用いた抗癌剤 (例えばゲフィチニブ投与のみなど) を継続してもよい。

- 6) 患者が治療継続を拒否した場合
 7) その他、重篤と判断される合併症を併発した場合など、施設責任者等が中止を必要と判断した場合

10. 後治療

プロトコール治療終了後の治療は特に規定しないが、ゲフィチニブ単独療法群における二次化学療法には、患者の状態が許せばカルボプラチン/ペメトレキセド併用療法を用いることが望ましい。

11. 評価

11.1. 検査スケジュール

1) 治療前スクリーニング

登録前に以下の項目について評価する。

患者背景（性別、生年月日、組織型、臨床病期、喫煙歴、PS (ECOG)）

主な既往歴、併存疾患、手術歴、肺癌に対する前治療歴（放射線治療等）

腫瘍の評価：登録前1ヶ月以内に、胸腹部CT、脳MRIを施行する

※骨転移については症状のない場合は、骨シンチまたはPETは不要だが、その場合は治療開始後も同じ方針を継続すること

12誘導心電図、身長、体重、バイタルサイン

血液生化学検査、尿検査、PaO₂、QOL

治療前CT (HRCT処理フィルムも作成)

2) 治療中の観察・検査項目

プロトコール治療中は、最低限月に1回の臨床検査と身体所見の観察を実施する。特に交替療法群では、化学療法開始前の身体所見観察および血液検査を忘れないこと。

評価項目	登録時	プロトコール治療中 (最低限、月に1回)	プロトコール治療終了後	追跡調査時
患者背景情報	○			
身体所見 ^{※1}	○	○	△	
臨床検査	血液・生化学検査	○	○	△
	動脈血酸素飽和度	○	○ (5%以上低下時は血液ガスも施行する)	△
	腫瘍マーカー	○	○	△
	心電図	○	△	△
画像検査	胸部X線	○	○	○
	胸腹部CT	○	○ (2-3カ月毎) ※	○ (2-3カ月毎) ※
	頭部MRI	○	△	△
	骨シンチ/PET	△	△	△
プロトコール治療内容		○		
併用治療・支持療法		○		
有害事象 (CTCAE v4.0)		○	△	
効果判定 (RECIST1.1)		○	○	○
転帰			○	○

△臨床的に必要と判断された場合

※プロトコール治療開始から1年までは2カ月毎、それ以後は3カ月毎の施行とする

11.2. 奏効率 (Response rate)

測定可能病変を有する適格例のうち以下に示す Response Evaluation Criteria in Solid Tumors にて最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効率とする。

1) 測定可能病変・標的病変の定義 (RECIST version1.1 に準ずる)

A) 原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず以下に該当する病変を測定可能病変とする。CT 又は MRI で腫瘍の最長径 (リンパ節病変のみ短径) が、スライス幅の 2 倍以上かつ 10 mm 以上の病変

B) 上記以外の全ての病変を測定不能病変とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

髄膜病変、腹水・胸水・心嚢水、肺リンパ管症、嚢胞性病変

C) 標的病変は、これらの条件を満たす病変から最大 5 個を選択する。その他の病変は全て非標的病変とする。

2) 効果判定

本試験中は、RECIST version1.1 に準じて、治療開始後 2 カ月毎 (治療開始から 1 年以上経過したら 3 カ月毎) に胸部 CT (もしくは標的病変の効果判定が出来る検査) により抗腫瘍効果判定を行い、PD が明らかになるまでそれを継続する。全症例のうち、最良総合効果が CR もしくは PR の症例の比率を奏効率とする。

標的病変の評価

Complete Response (CR)	全ての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合
Partial Response (PR)	標的病変の最長径和が治療前の最長径和に比べ 30%以上縮小した場合
Progressive Disease (PD)	標的病変の最長径和が、それまでに観察された (ベースライン値を含む) 最小測定値から 20%以上増大した場合 (再発を含む)
Stable Disease (SD)	CR、PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合
Not Evaluable (NE)	何らかの理由で標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

非標的病変の評価

CR	すべての非標的病変の消失
Incomplete Response (IR) / SD	非標的病変の残存
PD	非標的病変の明らかな増大 (再発を含む)
NE	何らかの理由で非標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

治療効果の総合判定

総合判定	標的病変	非標的病変	新病変の出現
CR	CR	CR	なし
PR	CR	IR / SD	なし
	PR	PD 以外	なし
SD	SD	PD 以外	なし
	PD	いずれでも良い	ありまたはなし
PD	いずれでも良い	PD	ありまたはなし
	いずれでも良い	いずれでも良い	あり

11.3. 無増悪生存期間 (PFS)

本試験中は、RECIST version1.1 に準じて、2 カ月毎（治療開始から 1 年以上経過したら 3 カ月毎）に胸部 CT（もしくは標的病変の効果判定が出来る検査）により抗腫瘍効果判定を行い、PD が明らかになるまでそれを継続する。脳 MRI その他の画像検査頻度について、治療群により差をつけないこととする。PD 確認日は、画像診断により PD が確定診断された検査日とする。病状の急激な増悪などの理由により、それらの検査が出来なかった場合は、臨床上増悪が明らかと判断された日をもって PD 確認日とする。

割付日から PD 確認日までの期間をもって PFS とする（PD が確認される前に死亡した症例については、死亡理由の如何を問わず死亡日を PD 確認日とみなす）。

11.4. ゲフィチニブ単独療法群における二次治療増悪日までの期間

ゲフィチニブ単独療法群における二次化学療法としては、患者の状態が許せばカルボプラチン/パメトレキセド療法が推奨されるが、本試験割付日から二次化学療法の PD 確認日までの期間も記録することとする。

11.5. 全生存期間 (OS)

PD が認められた後、少なくとも 6 カ月に 1 回の生存調査を行う（生存調査は全施設一斉に行う）。生存調査では、最終生存確認日、生存状況（生存、死亡、追跡不能）を記録する。死亡が確認された場合は、死亡日、死因（原疾患との関連性）を記録する。

割付日から死亡日（死亡理由を問わない）までの期間を OS とする。追跡不能例では、追跡不能となる以前に最後に生存が確認された日をもって打ち切りとする。

11.5. 「ケアノート」による QOL の経時的な評価

(ア) ケアノートは 70 枚のシートからなるノートタイプの QOL 調査書で毎週の同じ曜日に患者が回答することにより、経時的に患者 QOL を把握できる。もともと臨床で使用することを考慮されて設計されているので、短時間に回答でき臨床で使用しやすい(11)。外来や入院診療で利用することで医療者－患者コミュニケーションが深くなり患者 QOL を改善する。

(イ) 治療前にケアノートを患者に配付し、治療前に 1 回目を回答させる。以後継続的に毎週同じ曜日に患者に回答させるが、医療者側の負担は極めて少ない。総観察期間は少なくともファーストライン治療期間とする。記入が終了または記入ができなくなった時点で主治医が回収するか患者に郵送させる。

(ウ) ファーストライン治療期間の QOL 尺度得点 x 週 (QOL 尺度得点の AUC)、および、QOL 尺度得点の AUC ÷ ファーストライン治療期間を算出し、群間比較を行う。

11.6. 有害事象

投与開始日から最終投与日の 4 週間後まで、または 4 週以内の後治療開始日までの間に発現した有害事象について、CTCAE version 4.0 に従ってグレード付けを行う。

12. 統計学的事項

12.1. 症例の取り扱いと解析対象集団

症例の適格性や解析対象症例の取り扱いは、幹事会および事務局で規準を作成し、その規準に従って最終データ固定前までに治療群の情報に関してマスクされた状態で決定する。本試験の主要目的については、intention-to-treat (ITT) ベースで解析する。有効性については、登録症例のうち適格例を解析対象とし、安全性の解析は、登録症例のうち試験治療が開始された症例を解析対象とする。

12.2. 解析の目的（主たる仮説）

本試験において検討の対象となる有効性の仮説は、「EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行 NSCLC 患者において、ゲフィチニブ単独療法群に比べてゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群の OS が長いかどうかに関して優越性を検証すること」である。

12.3. 主要評価項目の解析

主要評価項目の全生存期間に関する両群間の比較には、Kaplan-Meier 法により群ごとに生存曲線を描き、log-rank 検定を用いる。Cox 回帰により 2 群のハザード比と信頼区間を求める。ただし、ここでいうハザード比とは、瞬間イベント発生率（死亡することをイベントとする）の比のことである。また、割付け調整因子に用いた「性別」「病期」および「EGFR 遺伝子変異型」を層化要因とした層別 log-rank 検定も行う。さらに、複数の予後因子を共変量とした Cox 回帰を用いて調整済みハザード比を推定する。

12.4. 副次評価項目の解析

無増悪生存期間については、主要評価項目である全生存期間と同様の解析を行う。奏効率については、奏効率とその信頼区間を推定し、カイ 2 乗検定を用いて解析する。QOL については、それぞれ definitive impairment of health-related QOL について Kaplan-Meier カーブを群ごとに描き、log-rank 検定を用いて解析する。有害事象は、各患者の試験治療中に発生した最悪事象に関して CTCAE の grade 3 または 4 の事象発現率と信頼区間を推定し、カイ 2 乗検定を用いて解析する。

12.5. 有意水準および解析ソフトウェア

いずれの解析も有意水準両側 5%、信頼区間は両側 95%信頼区間を用いる。解析には SAS for Windows release 9.02, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA を用いる。

12.6. 中間モニタリングおよび中間解析

12.6.1 中間モニタリング

80 例目の PD が確認された時点で無増悪生存期間の群間比較を行なうことで、試験継続についての評価を行なう。すなわち、無増悪生存期間延長効果においてゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群がゲフィチニブ単独療法群に対して十分に大きく上回る可能性が低いと判断される場合、試験の早期中止についての検討を行なう（futility の観点からの評価）。解析はベイズ流事後分布（対数ハザード比の正規近似）に基づき実施する。無増悪生存期間におけるゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群のゲフィチニブ単独療法群に対するハザード比が 0.7 を上回る事後確率が 5%を下回るとき早期中止を検討する。解析の実施はこの研究グループに所属しない生物統計学者により実施される。

12.6.2 中間解析

本試験の主たる目的が達成されうかどうかを評価する目的で中間解析を行う。主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに学会および論文にて公表する。中間解析はこの研究グループに所属しない生物統計学者が行う。試験全体の α エラーを両側 5% に保つために中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の全生存期間について統計的有意性を調べる。 α 消費関数として、O' Brian & Fleming タイプを用いる。中間解析においてゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群の全生存期間がゲフィチニブ単独療法群のそれを上回り、log-rank 検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し原則として試験を中止する。ゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群の生存曲線がゲフィチニブ単独群のそれを上回った場合には、統計学的検定による判断を行わず、futility に関する解析結果などを踏まえ総合的に臨床的判断をもって試験中止の可否を検討することとする。本中間解析は症例集積完了から 1.5 年後を目安として実施する。

12.7. 目標症例数と設定根拠

各群 140 例（計 280 例）

本試験の主要目的は、EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌を対象として、ゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群がゲフィチニブ単独療法群に対して、全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。この比較はログランク検定を用いて行う。なお本試験での有意水準は両側 5%とした。

先に報告された NEJ002 試験などの結果を参考に、ゲフィチニブ単独療法群の全生存期間中央値を 30 カ月と仮定した。ゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法群のゲフィチニブ単独療法群に対する全生存期間におけるハザード比を 0.65 と見込んだ場合、有意水準両側 5%、検出力 80%、症例集積期間 2 年、最小症例追跡期間 3.5 年とすると、解析に必要な症例数は 274 例と算出される。若干の解析除外例の発生を考慮し、集積目標症例数を両群で 280 例と設定した。

12.8. データマネジメント

データは、試験実施本体とは独立に、下記機関において作成するデータベース管理システムによって中央管理される。症例報告書データの電子データ化、データに対するロジカルチェック（整合性の確認）などを実施する。データ全体の一貫性および評価可能性に関する最終チェックを終了し、全ての既知および未解決の問題点が解決された段階で、下記機関はデータベースの固定を宣言し、文書により幹事会に報告する。

データマネジメント実施機関名

メディカル統計株式会社

〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町 2-8-4 日本橋コアビル

TEL:03-3639-8720 FAX:03-3639-8719

データマネジメント担当者名

データマネジメント部部长 笠原 弘嗣

13. 実施期間

- 1) 症例集積期間：2 年間（2011 年 4 月～2013 年 3 月）
- 2) 観察期間：症例集積終了後 3.5 年間（～2016 年 6 月）

14. 有害事象の評価・報告

14.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」ものと、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. 後世代における先天性の疾病または異常
7. その他、上記に準じて重篤であるもの

14.2. 評価方法

1) 発現した有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版にて評価し、最悪 Grade を症例記録用紙に記載する。なお、当該様式以外での項目については、該当する区分の“その他”の障害とし以下の基準に従って grading したうえで症例報告書に記載する。

Grade 0: 正常、正常／規準範囲内、無し

Grade 1: 軽症／軽度の障害

- Grade 2: 中等症／中等度の障害
- Grade 3: 重症／高度の障害
- Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能に至る障害
- Grade 5: 死亡

2) 発現した重篤な有害事象は、当該薬剤投与との因果関係について検討し次の3段階で判定する。

- 否定できる
- 否定できない
- 不明

14.3. 重篤な有害事象の報告手順

(1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「14.1 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、以下のものとする。

- 1) 治療中、または最終の試験治療日より28日以内に発生した、治療に関連または関連が否定できないすべての死亡（疾患進行による死亡や他病死を除く）
- 2) 予期されないGrade4の毒性（添付文書の「重大な副作用」に記載されていない重篤な有害事象）
- 3) Grade4の肺臓炎

(2) 報告手順（付録H参照）

①一次報告（発生を知った時点から72時間以内）

報告義務のある有害事象が発生した場合、各参加施設の施設責任者または担当医師は、本プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から72時間以内に、所属する医療機関の長に報告するとともに試験事務局（東北大学）へ口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」（付録F）にその時点までに把握できている情報を記載して、直接またはFAXで提出する。

②二次報告（発生を知った時点から7日以内）

当該施設の施設責任者または担当医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（付録F）を完成させ、所属する医療機関の長に報告するとともに、試験事務局へ直接またはFAXで提出する。

④ 細調査報告

試験総括医師から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、施設責任者または担当医師は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、試験事務局に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

④最終報告

当該施設の施設責任者または担当医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」（付録F）を作成し、所属する医療機関の長および試験事務局に提出する。試験事務局は、各報告を受領の都度、可能な限り速やかに試験総括医師に報告する。

なお、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設の施設責任者の責任において適切に行うことが望まれる。

14.4. 重篤な有害事象の対応手順

(1) 一次報告後の対応

一次報告を受けた試験事務局は、試験総括医師に速やかに報告する。試験総括医師は、効果安全性評価委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、その方針

を決定する。

緊急対策を要する場合、試験事務局に、緊急対策の内容とその理由を連絡する。試験事務局は全参加施設の施設責任者に緊急対策の内容とその理由を連絡する。参加施設の施設責任者は、緊急対策の内容とその理由を、所属する医療機関の長に報告する。

(2) 二次報告後の対応

二次報告を受けた試験事務局は、試験総括医師に報告する。試験総括医師は、効果安全性評価委員会に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付し評価を依頼する。

(3) 効果安全性評価委員会による評価・勧告

評価を依頼された効果安全性評価委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、試験総括医師に詳細調査の依頼を行う。試験総括医師は、当該施設の施設責任者または担当医師に詳細な情報の提供を実施するよう試験事務局に指示する。

効果安全性評価委員会は、提出された全ての情報に基づいて評価を行い、試験総括医師に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告書（付録G）を提出する

勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・中断継続・再開、プロトコルの変更、全参加施設への有害事象報告の提供、医療機関の倫理委員会による審査実施などがある。

(4) 対策の決定

試験総括医師は、効果安全性評価委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。

試験総括医師は決定事項を試験事務局に連絡し、試験事務局は当該施設の施設責任者、効果安全性評価委員会、TCOG 臨床試験審査委員会に連絡する。

当該施設の施設責任者は試験事務局から受理した試験総括医師の決定事項を所属する医療機関の長に報告する。

決定事項が対策を要する場合は、試験事務局は全参加施設の施設責任者に対策の内容とその理由を連絡する。各参加施設の施設責任者は、所属する医療機関の長に対策の内容とその理由を連絡する。

(5) 最終報告後の対応

最終報告を受けた試験事務局は、試験総括医師、効果安全性評価委員会に最終報告書を送付する。また、最終報告の内容により、再度、評価を要すると試験総括医師が判断した場合は、効果安全性評価委員会に評価を依頼し、上記（3）、（4）の事項を繰り返す。

15. 症例記録用紙

担当医は、試験事務局（東北大学）の求めに応じて、**症例記録用紙**を下記に郵送またはファックスにて送付する。

事務連絡 電話： 022-717-8539(直通) ファックス：022-717-8549
 住所：〒980-8574
 東北大学呼吸器内科
 NEJ009 試験事務局 井上 彰 Eメール：akinoue@idac.tohoku.ac.jp

16. データモニタリング

データ管理責任者が適宜データについての中央モニタリングを行う。

17. 試験を遂行する上で重要な事柄

17.1. 個人の人権への対策

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付録H）および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」（付録I）に従って本試験を実施する。

登録患者の氏名は参加施設から試験事務局へ知らせることはない。登録患者の同定や照合は、

登録時に発行される患者番号を用いておこなわれ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報が試験事務局のデータベースに登録されることはない。

本研究における EGFR 遺伝子異常の検索は、患者の肺癌治療によって有用な情報となる可能性が高い。このように新たな臨床検査として位置づけられる可能性のある検査であるため、患者プライバシー保護よりも資料の取り違えによる患者取り違えなどの可能性を最小限にすることが患者利益になると判断し、あえて匿名化連結表を試験施設代表者（下述組織参照）の管理を許容することにした。これは、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」の、『6 研究を行う機関の長の責務（34）に記載のある、「…ただし、次に掲げる要件のすべてを満たしている場合には匿名化せずに試料等を提供することができる。ア 提供者又は代諾者等が、匿名化を行わずに外部の機関又は試料等の提供が行われる機関における研究部門に提供することに同意していること。イ 倫理審査委員会の承認を受け、研究を行う機関の長が許可した研究計画書において、匿名化を行わずに、外部の機関又は試料等の提供が行われる機関における研究部門に提供することが認められてこと。』を参考にしている。もちろん、施設外（登録センターや埼玉医科大学など）では個人を特定できない。また、学術な発表には患者個人としてのデータでなくグループの数値データとして発表する。

17.2. 被験者の同意

本治験の開始にあたり担当医師は被験者に対し、同意の撤回の自由を説明した上で以下の項目について十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を得ることとする。尚、同意の取得方法は、各施設の倫理審査委員会の指示に従うものとする。

- 1 本課題の目的
- 2 本課題の実施期間
- 3 本課題の実施体制（共同研究者等）
- 4 本課題の概要・背景及び医学・医療における意義
- 5 本課題の対象者
- 6 本課題対象者の経過・現状
- 7 本課題の実施方法
- 8 本課題の資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 9 本課題の実施に伴う危険性及び問題が生じた場合の対処
- 10 資料の保存と廃棄
- 11 個人情報の保護
- 12 対象者の本課題への参加同意の自由と、途中での参加撤回の自由
- 13 本課題に関する問い合わせ先
- 14 経過中及び終了後の対象者からのクレームの自由

18. 試験実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

19. 試験全体の中止

試験の進行中に重篤な副作用などにより被験者の安全を著しく損ない、試験全体を中止せざるを得ないと効果安全評価委員会が判断した場合、速やかに施設責任者及び医療機関の長にその旨及び中止理由の詳細を文書で連絡する。

20. 試験の安全性の確保

20.1. 担当医と施設責任者の責務

報告義務のある有害事象や Grade 4 の肺臓炎の報告を事務局に行う（「14.3. 重篤な有害事象の報告手順」を参照）。また、厚生労働省医薬局への自発報告や、医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うことが望まれる。

20.2. 試験総括医師／事務局の責務

施設責任者または担当医から試験事務局を経由して報告を受けた試験総括医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。TCOG 登録センターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX/郵送/電子メール）による連絡も行う。

試験総括医師は、報告された重篤な有害事象が、報告義務のある有害事象に該当すると判断した場合、速やかに効果安全性評価委員宛てに文書（FAX/郵送/電子メール）で報告し、同時に当該有害事象に対する施設責任者／担当医師の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

20.3. 効果安全性評価委員会の責務

効果安全性評価委員は、自身の所属する施設以外の報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いを判断する。効果安全性評価委員会は、登録継続の可否を含む今後の対応について試験総括医師に文書で勧告する。

とくに、ゲフィチニブの重度の肺障害による死亡については、既報の 2.3% の副作用死を論拠とし、各症例集積段階で 2.3% の 95% 信頼区間を参考に判断する。

21. 成績の公表

試験事務局（東北大学）は論文作成、ASCO 発表、ESMO/ECCO 発表について、1つを選択できることとする。それ以外については登録症例の多い施設順に、論文著作および筆頭著者、ASCO 発表、ESMO/ECCO 発表、世界肺癌発表、日本癌治療学会発表、日本呼吸器学会発表、日本臨床腫瘍学会発表、および、日本肺癌学会発表などの中から希望する公表を担う。なお、原著論文では登録症例数の多い施設順に、論文著作および筆頭著者、第 2 著者・・・第 6 著者とし、最終著者は NEJ 代表世話人とする。症例登録施設の全施設の代表者は、紙面に記載されるようにする。

22. 試験組織

22.1. 試験総括医師

東北大学病院	呼吸器内科	井上 彰
--------	-------	------

22.2. 009 試験分担医師

北海道大学	第一内科	大泉 聡史
KKR 札幌医療センター	呼吸器内科	磯部 宏
弘前大学	腫瘍内科	西條 康夫
東北大学	呼吸器内科	貫和 敏博
埼玉医科大学国際医療センター	呼吸器内科	小林 国彦
日本医科大学付属病院	第 4 内科	弦間 昭彦
新潟大学医歯学総合病院	第 2 内科	吉澤 弘久

22.3. 試験調整アドバイザー

財団法人結核予防会	複十字病院	工藤 翔二
東京がん化学療法研究会 (TCOG)		栗原 稔

22.4. 効果・安全性評価委員（注3）

千葉大学 総合安全衛生管理機構	長尾 啓一
たんぼぼクリニック	中井 祐之
千葉大学大学院 がん分子免疫治療学講座	高橋 豊

（注3）効果・安全性評価委員の責務を別に定める。（付録I）

22.5. 生物統計アドバイザー（兼試験分担医師）

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学・疫学分野	森田 智視
------------------------------	-------

22.6. 試験事務局

東北大学病院	呼吸器内科	井上 彰、佐々木 暖子
--------	-------	-------------

22.6. 登録センター

東京がん化学療法研究会（TCOG）登録センター
FAX：03-5401-5025 TEL：03-5401-5020

22.7. PNA-LNA PCR clamp法検査者および管理者*

埼玉医科大学	呼吸器内科	萩原 弘一*
埼玉医科大学	呼吸器内科	田中 知明
埼玉医科大学	呼吸器内科	宮澤 仁志

25.8. 試験候補施設（注2）

施設名	診療科名	施設責任者
北海道リージョン		
北海道大学病院	第一内科	大泉 聡史
北海道大学病院	腫瘍内科	木下 一郎
KKR 札幌医療センター	腫瘍内科	磯部 宏、小島 哲弥
北海道がんセンター	呼吸器科	原田 真雄
市立札幌病院	呼吸器科	秋江 研志
旭川医療センター	呼吸器科	藤田 結花
市立旭川病院	内科（呼吸器）	岡本 佳裕
旭川医科大学病院	呼吸器センター	大崎 能伸
北海道社会保険病院	呼吸器科	原田 敏之
東広島医療センター	呼吸器科	村上 功
札幌医科大学	内科学第三講座	猪股 慎一郎
手稲溪仁会病院	呼吸器科	小場 弘之
帯広厚生病院	第一内科	山本 真
東北リージョン		
弘前大学医学部附属病院	腫瘍内科	西條 康夫
青森市民病院	第二内科	長谷川 幸浩
岩手医科大学附属病院	呼吸器・アレルギー・膠	似内 郊雄

	原病内科	
岩手県立中央病院	呼吸器科	守 義明
岩手県立胆沢病院	呼吸器科	鈴木 俊郎
山形県立中央病院	内科	日野 俊彦
東北大学病院	呼吸器内科	井上 彰
仙台厚生病院	呼吸器内科	菅原 俊一
仙石病院	内科	神部 眞理子
宮城県立がんセンター	呼吸器科	前門戸 任
仙台医療センター	呼吸器科	三木 祐
東北厚生年金病院	腫瘍内科	森川 直人
気仙沼市立病院	呼吸器科	沖永 壮治
仙台赤十字病院	呼吸器内科	三木 誠
茨城県立中央病院	呼吸器内科	鏑木 孝之
石巻赤十字病院	呼吸器外科	鈴木 聡
福島県立会津総合病院	内科	新妻 一直
秋田赤十字病院	呼吸器科	黒川 博一
太田西ノ内病院	呼吸器科	松浦 圭文
三友堂病院	内科	池田 英樹
弘前中央病院	呼吸器科	奥寺 弘一
関東1リージョン		
埼玉医科大学国際医療センター	呼吸器内科	小林 国彦、村山 芳武
埼玉医科大学病院	呼吸器内科	萩原 弘一
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	呼吸器内科	杉田 裕
NTT 東日本関東病院	呼吸器内科	臼井 一裕
東京通信病院	呼吸器内科	久田 哲哉、原 啓
慶応義塾大学病院	呼吸器内科	副島 研造、猶木 克彦
国立病院機構 災害医療センター	呼吸器内科	上村 光弘
群馬大学医学部附属病院	呼吸器・アレルギー内科 (2)	須賀 達夫
東邦大学医療センター大森病院	呼吸器内科	本間 栄、磯部 和順
獨協医科大学	呼吸器・アレルギー内科	石井 芳樹
神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器科	小倉 高志、加藤 晃史
群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一
自治医科大学	ゲノム機能研究部	曾田 学
島根大学	腫瘍内科	磯部 威、須谷 顕尚
関東2リージョン		
日本医科大学付属病院	呼吸器内科	弦間 昭彦、峯岸 裕司
埼玉医科大学総合医療センター	呼吸器内科	植松 和嗣、森山 岳
埼玉県立がんセンター	呼吸器科	酒井 洋
慈山会医学研究所付属坪井病院	内科	安藤 真弘
大原総合病院	内科	森谷 浩史、高瀬 裕子
聖路加国際病院	呼吸器内科	西村 直樹

順天堂大学医学部附属順天堂医院	呼吸器内科	高橋 和久、石渡 俊次
日本医科大学付属千葉北総病院	内科	日野 光紀
日本医科大学付属多摩永山病院	呼吸器・腫瘍内科	宮 敏路
結核予防会 複十字病院	呼吸器科	吉森 浩三
国立病院機構茨城東病院	呼吸器科	林原 賢治
がん・感染症センター都立駒込病院	呼吸器内科	渋谷 昌彦
横浜労災病院	呼吸器内科	森川 哲行
三井記念病院	呼吸器外科	池田 晋悟
亀田総合病院	呼吸器内科	金子 教宏
順天堂浦安病院	呼吸器内科	富永 滋、佐々木 信一
磐田市立総合病院	呼吸器内科	安田 和雄、匂坂 伸也
東邦大学医療センター佐倉病院	外科	長島 誠
栃木県立がんセンター	呼吸器内科	森 清志
博慈会記念総合病院	第一内科	竹中 圭
東京慈恵会医科大学附属青戸病院	呼吸器内科	児島 章
横浜市立市民病院	呼吸器内科	岡本 浩明、下川 恒生
日本海リージョン		
新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター/第二内科	吉澤 弘久、田中 純太
富山市民病院	呼吸器内科	石浦 嘉久
石川県立中央病院	呼吸器内科	出村 芳樹
長岡赤十字病院	内科	佐藤 和弘
新潟県立中央病院	呼吸器内科	小林 理
新潟市民病院	呼吸器科	伊藤 和彦
信州大学医学部附属病院	呼吸器・感染症内科	小泉 知展
新潟県立新発田病院	内科	牧野 真人
長岡中央総合病院	呼吸器内科	岩島 明
新潟労災病院	呼吸器外科	岩田 輝男

(注2) 当研究組織(北東日本研究機構)は、試験に参加希望の施設を基本的に受け入れる。

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

バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を
検証するランダム化第 III 相比較試験に関する研究

研究分担者 貫和 敏博 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は多施設共同試験の体制確立とプロトコル作成を行いつつ、第 III 相試験における試験治療群となりうる 2 つの新治療法から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を継続した。

A. 研究目的

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の高い有効性が期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例に限った進行非小細胞肺癌において、EGFR 阻害剤を用いた至適な治療法を大規模比較試験によって検証する。

B. 研究方法

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、標準療法である EGFR 阻害剤ゲフィチニブの単剤療法と、本剤に加えて殺細胞性抗がん剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用した新たな治療法を第 III 相試験として比較し、全生存期間における新治療法の標準療法に対する優越性を検証する。

（倫理面への配慮）

本研究はすべて、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針にしたがって実施され、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意思による文書同意、個人情報保護の厳守を徹底するものとする。

C. 研究結果

本年度は、第 III 相試験の新治療群の候補と考えられる EGFR 阻害剤を用いた 2 つの治療法（殺細胞性抗がん剤との同時併用療法と交替療法）から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を実施していた（同試験は次年度中に症例集積終了の見込み）。その間、第 III 相試験の実施に必須とされる多施設共同研究の体制を確立し、さらに同試験のプロトコルも確定し、次年度からの試験開始が可能な状況を整えた。

D. 考察

進行非小細胞肺癌の薬物療法における EGFR 遺伝子変異に基づいた個別化の流れは近年国際的にも浸透し、本年度は欧米からも我々の既報と同様、大規模試験によって EGFR 阻害剤単剤療法の有用性が報告された。今後は、それらを土台としたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究の目的はまさに時代のニーズに合致したものである。

E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita K, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Ogura T, Ando M, Morita S, **Nukiwa T**. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* 362 : 2380-2388, 2010.
2. Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, Saijo Y, **Nukiwa T**. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 21 : 795-799, 2010.
3. Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, Oizumi S, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, **Nukiwa T**. A phase

II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer : North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0405. *Ann Oncol* 21 : 800-803, 2010.

2. 学会発表

1. Nukiwa N, Xie M, Fukuhara T, Treda C, Kikuchi T, Ebina M, Nukiwa T : Xenograft Formation, Self Seeding, and Side Population in Lung Adenocarcinoma Cell Lines, PC9(EGFR deletion) and A549 (K-rasSer). European Respiratory Society 2010, Barcelona, 2010.9.18-22.
2. 貫和敏博 : ~先端技術と臨床研究の統合による創薬研究の新地平~創薬が明かす逆・腫瘍学 : 肺腺癌変異 EGFR 分子標的薬. 創剤フォーラム 第16回シンポジウム、東京、2010.10.22.

H. 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

バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を
検証するランダム化第 III 相比較試験に関する研究

研究分担者 萩原 弘一 埼玉医科大学 教授

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は多施設共同試験の体制確立とプロトコル作成を行いつつ、第 III 相試験における試験治療群となりうる 2 つの新治療法から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を継続した。

A. 研究目的

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の高い有効性が期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例に限った進行非小細胞肺癌において、EGFR 阻害剤を用いた至適な治療法を大規模比較試験によって検証する。

B. 研究方法

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、標準療法である EGFR 阻害剤ゲフィチニブの単剤療法と、本剤に加えて殺細胞性抗がん剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用した新たな治療法を第 III 相試験として比較し、全生存期間における新治療法の標準療法に対する優越性を検証する。

（倫理面への配慮）

本研究はすべて、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針にしたがって実施され、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意思による文書同意、個人情報保護の厳守を徹底するものとする。

C. 研究結果

本年度は、第 III 相試験の新治療群の候補と考えられる EGFR 阻害剤を用いた 2 つの治療法（殺細胞性抗がん剤との同時併用療法と交替療法）から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を実施していた（同試験は次年度中に症例集積終了の見込み）。その間、第 III 相試験の実施に必須とされる多施設共同研究の体制を確立し、さらに同試験のプロトコルも確定し、次年度からの試験開始が可能な状況を整えた。

D. 考察

進行非小細胞肺癌の薬物療法における EGFR 遺伝子変異に基づいた個別化の流れは近年国際的にも浸透し、本年度は欧米からも我々の既報と同様、大規模試験によって EGFR 阻害剤単剤療法の有用性が報告された。今後は、それらを土台としたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究の目的はまさに時代のニーズに合致したものである。

E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, **Hagiwara K**, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, **465**: 223-226, 2010.
2. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita K, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, **Hagiwara K**, Ogura T, Ando M, Morita S, Nukiwa T, For the North-East Japan Study Group. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med*, **362**: 2380-2388, 2010.
3. Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, **Hagiwara K**. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics*, **Suppl 7**: S5, 2010.
4. **萩原弘一**：【呼吸器系の稀少疾患を考える】肺の稀少疾患とその医学的意義、THE LUNG-perspectives 18：125-128, 2010.
5. **萩原弘一**：【呼吸器系の稀少疾患を考える】肺稀少疾患各論、TGF-βファミリーの異常と肺疾患、THE LUNG-perspectives 18：136-140, 2010.
6. **萩原弘一**：治療のピットフォール、薬剤性肺障害、日本人における特性、治療学 44：591-593, 2010.
7. **萩原弘一**：【びまん性肺疾患診療の進歩】肺胞微石症、成人病と生活習慣 40：699-703, 2010.
8. **萩原弘一**：【呼吸器疾患と分子標的治療】肺

癌に対する分子標的治療、呼吸と循環
58：1005-1010, 2010.

2. 学会発表

1. N. Koyama, J. Zhang, Huqun, Y. Goto, Y. Ishikawa, Y. Shimizu, K. Sakaguchi, K. Kobayashi, **K. Hagiwara**. Hypermethylation of semaphorin 3B promoter in malignant pleural mesothelioma. AACR 101st Annual Meeting. P4-17.
2. 原田眞雄、井上 彰、小林国彦、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、西条康夫、弦間昭彦、磯辺 宏、森田智視、**萩原弘一**、貫和敏博 EGFR 変異陽性の進行非小細胞肺癌におけるゲフィチニブと化学療法の比較第3相試験 (NEJ002) 第50回日本呼吸器学会学術講演会 要旨集 P113, MS21.
3. 高久洋太郎、須谷顕尚、中込一之、西原冬実、小林威仁、山口剛史、柚 知行、**萩原弘一**、金澤 實、坂本芳雄、永田 真 ダニ・アレルギー患者由来単核球における好中球性炎症関連分子の検討 第50回日本呼吸器学会学術講演会 要旨集 P181, PP186.
4. 小山信之、張 嘉玲、呼 群、後藤義也、清水禎彦、石川雄一、坂口浩三、金子公一、大谷秀雄、村山芳武、小林国彦、**萩原弘一** 悪性胸膜中皮腫における HYAL2DNA プロモーター領域のメチル化解析 第50回日本呼吸器学会学術講演会 要旨集 P251, PP456.
5. 風間俊文、佐藤浩二、湊 浩一、藤田 敦、**萩原弘一** 当院における EGFR 遺伝子変異検出解析 第50回日本呼吸器学会学術講演会 要旨集 P369, PP914.
6. Y. Fujita, M. Murayama, Y. Nishigaki, S. Fujiuchi, K. Nakanishi, Y. Yamamoto, A. Takeda, Y. Yamazaki, T. Fujikane, T. Tanaka, **K. Hagiwara**. Study on the Diagnostic Value of Induced Sputum obtained by Inhalation of 10% Hypertonic Saline for 15 Minutes in Patients with Lung Cancer. The 17th International Congress of Cytology. May 19, 2010.
7. Y. Minegishi, M. Maemondo, S. Okinaga, N. Morikawa, A. Inoue, K. Kobayashi, M. Harada, **K. Hagiwara**, T. Nukiwa, A. Gemma. First-line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations :