

- Multicenter phase II trial (NEJ 003 study). 2010 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 28 : 15s, 2010 (suppl ; abstr 7561).
8. M. Soda, A. Inoue, K. Isobe, H. Miyazawa, T. Tanaka, K. Takeuchi, Y. Ishikawa, K. Kobayashi, **K. Hagiwara**, H. Mano. A Japanese nationwide network for the diagnosis of EML4-ALK-positive lung cancer : A joint study of ALCAS and NEJ004. 2010 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 28 : 15s, 2010 (suppl ; abstr 10534).
  9. Inoue A, Maemondo M, Kobayashi K, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, **Hagiwara K**, Morita S, Nukiwa T. The efficacy of low-dose gefitinib for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations : A post-hoc analysis from NEJ002. 2010 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 28 : 15s, 2010 (suppl ; abstr 7571).
  10. 坂口浩三、石田博徳、二反田博之、山崎庸弘、坪地宏嘉、長井良昭、小山信之、大谷秀雄、村山芳武、小林国彦、**萩原弘一**、清水禎彦、金子公一 肺癌気管支鏡検体と手術検体における EGFR 遺伝子変異検出の比較 第 33 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 要旨集 S155, OR13-1.
  11. R. Sadakata, H. Miyazawa, J. Zhang, Huqun, Y. Goto, Y. Shimizu, K. Kobayashi, Y. Ishikawa, **K. Hagiwara**, N. Koyama. HYAL2 promoter methylation analysis in malignant pleural mesothelioma. 第 69 回日本癌学会学術総会 要旨集 P198, P-0622.
  12. Huqun, S. Fukuyama, H. Morino, H. Miyazawa, T. Tanaka, T. Suzuki, M. Kohda, H. Kawakami, Y. Okazaki, K. Seyama, **K. Hagiwara**. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. InCoB' 2010 The 9<sup>th</sup> International Conference on Bioinformatics.
  13. H. Yoshizawa, K. Kobayashi, A. Inoue, M. Maemondo, S. Sugawara, S. Oizumi, A. Gemma, S. Morita, **K. Hagiwara**, T. Nukiwa. QOL ANALYSIS FROM NEJ 002 STUDY COMPARING GEFITINIB TO CHEMOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH MUTATED EGFR. 35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Annals of Oncol 21 (Suppl. 8) : viii 122, 364PD.
  14. K. Goto, G. Ishii, T. Todo, J. Whiteley, E. Donald, R. McCormack, K. Nishio, **K. Hagiwara**, T. Mitsudomi, M. Satouchi. VALIDATION STUDY OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION TESTS USING DNA FROM CONTROL ADMIXTURE SAMPLES AND FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED (FFPE) SAMPLES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) IN THE DIAGNOSTIC SETTING. 35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Annals of Oncol 21 (Suppl. 8) : viii 128, 382P.
  15. M. Satouchi, G. Ishii, T. Todo, J. Whiteley, E. Donald, R. McCormack, K. Nishio, **K. Hagiwara**, T. Mitsudomi, K. Goto. VALIDATION STUDY OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION TESTS USING BRONCHOFIBERSCOPIC BRUSHING CYTOLOGY SAMPLES AND PLEURAL EFFUSION FROM NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS IN THE DIAGNOSTIC SETTING. 35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Annals of Oncol 21 (Suppl. 8) : viii 129, 385P.
  16. A. Inoue, Y. Minegishi, M. Maemondo, S. Okinaga, N. Morikawa, K. Kobayashi, M. Harada, **K. Hagiwara**, T. Nukiwa, A. Gemma. A FINAL RESULTS OF A PHASE II STUDY OF FIRST-LINE GEFITINIB FOR ELDERLY PATIENTS (PTS) WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATIONS ; NEJ 003 STUDY. 35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Annals of Oncol 21 (Suppl. 8) : viii 141, 423P.
  17. 丸山博文、森野豊之、伊東秀文、和泉唯信、鎌田政紀、松浦伸也、阿部康二、青木正志、**萩原弘一**、川上秀史 筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子 Optineurin の同定 日本人類遺伝学会第 55 回大会 要旨集 P160, OP10-047.
  18. **萩原弘一**、藤本英也 抗癌剤治療における遺伝子検査 日本人類遺伝学会第 55 回大会 要旨集 P32, ES-1.
  19. 里内美弥子、石井源一郎、藤堂卓也、西尾和人、**萩原弘一**、光富徹哉、後藤功一 気

管支鏡による擦過洗浄細胞診検体及び胸水を用いた EGFR 遺伝子変異検査法の Validation study 第 51 回日本肺癌学会総会 要旨集 P519, O-95.

20. 後藤功一、石井源一郎、藤堂卓也、西尾和人、萩原弘一、光富徹哉、里内美弥子 合成 DNA 検体及びホルマリン固定パラフィン包埋組織検体による EGFR 遺伝子変異検査法の Validation study 第 51 回日本肺癌学会総会 要旨集 P520, O-97.
21. 西垣 豊、藤田結花、藤内 智、山本泰司、武田昭範、山崎泰宏、藤兼俊明、萩原弘一 肺癌診断における 10% 高張性食塩水 15 分間吸入誘発喀痰法の意義 第 51 回日本肺癌学会総会 要旨集 P595, P-35.
22. 貞方里奈子、宮沢仁志、張 嘉玲、呼 群、後藤義也、清水禎彦、小林国彦、石川雄一、萩原弘一、小山信之 悪性胸膜中皮腫における HYAL2 プロモーターメチル化解析 第 51 回日本肺癌学会総会 要旨集 P642, P-221.
23. 西原冬実、山口剛史、小林威仁、高久洋太郎、

中込一之、萩原弘一、金澤 實、永田 真  
ロイコトリエン受容体拮抗薬の単核球サイ  
トカイン算出効果に及ぼす効果 第 60 回日  
本アレルギー学会秋期学術大会 要旨集  
P1457, P20-1.

24. 中込一之、橋本久美子、今井 充、原田広顕、西原冬実、小宮山謙一郎、小林威仁、高久洋太郎、山口剛史、柚 知行、東 丈裕、高木理英、金澤 實、萩原弘一、土井 眞、永田 真、松下 祥 OVA 惹起好中球性気道炎症モデルにおける、ドーパミン D1 受容体拮抗薬の抑制効果 第 60 回日本アレルギー学会秋期学術大会 要旨集 P1352, MW8-1.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
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 小林 国彦 埼玉医科大学国際医療センター 教授

研究要旨：「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」の secondary endpoint として、患者 QOL の点からいずれかの治療がより良いか判定する予定である。本年度は、その調査実施計画（案）を作成した。

**A. 研究目的**

「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」（当該試験と略す）の secondary endpoint として、患者 QOL の点からいずれかの治療がより良いか判定する。

本年度は、厚生省がん克服戦略研究事業「がん患者の緩和ケアに関する研究」（武田文和）班で作成した「ケアノート」調査票改訂 3.2 版を用いた医師主導の北東日本研究機構（North East Japan (NEJ) 002 試験の QOL 調査結果をレビューするとともに、当該試験の QOL 研究の試案を作成する。

**B. 研究方法**

1) NEJ002 試験での QOL 調査を以下の項目についてレビューする。

- (ア) feasibility (QOL 調査の欠側について)
- (イ) 調査票について
- (ウ) 調査期間
- (エ) 調査システムの運用性について

(オ) 統計解析の妥当性について

2) 上記に基づいて、当該試験の QOL 研究についての立案を行う。

(倫理面への配慮)

- 1) NEJ002 試験プロトコルは、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 30 日医政発第 0730009 号）」に従って実施された。さらに、閲覧資料は匿名化されている。
- 2) 当該試験でも、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って実施される予定である。さらに、QOL 調査票は匿名化されて施設外に郵送される予定である。

**C. 研究結果**

1) NEJ002 試験 QOL 調査研究のレビュー結果：NEJ002 試験は、EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とし、1 次治療にゲフィチニブまたは化学療法（カルボプラチン + パクリタキセル）を投与するラン

ダム化第 III 相比較試験である。対象患者に、ケアノート 70 枚のシートからなる冊子を治療開始前に渡し、毎週、少なくとも 1 次治療の間、回答させた。統計解析では、確実に悪化したと判定する QOL レベル (definitive impairment of health-related QOL) を設定し、そのレベルまで悪化するまでの時間を Kaplan-Meier 法で評価し log-rank test を行うことを主解析とした。

#### (ア) feasibility (QOL 調査の欠側について)

対象 230 例のうち 163 名が回答し 71% の feasibility であった。回収率に施設間の差が顕著にあり、低い施設への対策が必要である。

#### (イ) 調査票について

ケアノート自身について、患者や医療者からの問題は指摘されなかった。3 つの尺度 (身体、心理と生活尺度) についてデータ解析が可能であり (下述)、当該研究に対しても推奨できるツールと思われる。

#### (ウ) 調査期間

少なくとも 1 次治療の期間との取り決めであったが、この間の調査は可能であった。運用を考え「1 次治療の間」と限定してもよいと思われる。

#### (エ) 調査システムの運用性について

QOL センターを設置して、2 ヶ月毎にリマインダーを電子メールで送付した。このリマインダーには欠側の予防と欠側した際の事由を調査できたが有効に機能したものと思われる。

#### (オ) 統計解析の妥当性について

欠側の影響を受けずに、ゲフィチニブ投薬群で身体、および、生活尺度で QOL が良好であり、群間差を明確に抽出することができた。この統計手法を採用することで良いと判断された。

#### 2) 以下のプロトコール (案) を提示した。

(ア) QOL 調査を必須とし、不能な施設を臨

床研究に入れない。

(イ) 「ケアノート」改訂 3.2 版の 52 枚で 1 冊の A4 版ノートを作成する。治療前に患者に配付し、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。

(ウ) 調査期間は 1 次治療の間とする。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。

(エ) 2 ヶ月毎に欠側調査を行う QOL センターを設置する。

(オ) 確実に悪化したと判定する QOL レベル (definitive impairment of health-related QOL) を設定し、そのレベルまで悪化するまでの時間を Kaplan-Meier 法で評価し log-rank test を行うことを主解析とする。

## D. 考察

NEJ002 医師主導の臨床試験で、QOL 調査票ケアノートを 7,000 枚以上回収し、NEJ002 試験に結論を与えた。この調査手法は画期的なものであり、その容易さ、および、感度が証明できたものと思われる。今後の QOL 調査法に一石を投じることとなった。

## E. 結論

種々の工夫により、医師主導研究においても、QOL 調査研究は可能となった。当該試験における QOL 調査研究の設計を行った。

## 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 I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagi-

wara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25): 2380-8.

## 2. 学会発表

- 1) Yoshizawa H, **Kobayashi K**, Inoue A, et al, QOL analysis from NEJ 002 study comparing gefitinib to chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR, *Annals of Oncology*, 21 (Supplement 8): viii122, 2010.

(European Society for Medical Oncology (ESMO), Milan, October 2010 proceeding 364PD)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
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 弦間 昭彦 日本医科大学 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ール作成を行いつつ、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ールも確定し、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. Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosaihiira S, Okano T, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, **Gemma A.** The Feasibility Study of Carboplatin Plus Etoposide for Advanced Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Interstitial Pneumonias. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb 17.
2. Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, Ishii T, **Gemma A.**, Kida K. Presence of in-home caregiver and health outcomes of older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan; 59(1): 44-49.
3. Yamamoto N, Yamanaka T, Ichinose Y, Kubota K, Sakai H, **Gemma A.**, Saijo N, Fukuoka M, Niitani H. Pooled analysis of S-1 trials in non-small cell lung cancer according to histological type. *Anticancer Res.* 2010 Jul; 30(7): 2985-2990.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, **Gemma A.**, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemother-

apy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25): 2380-2388.

5. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, **Gemma A.** The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer.* 2011 Jan; 71(1): 70-74.
6. Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, **Gemma A.** Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression. *Cancer Sci.* 2010 Jun; 101(6): 1424-1430.

### 2. 学会発表

1. 弦間昭彦 薬剤性間質性肺炎の管理 第8回日本臨床腫瘍学会 教育講演 2010年3月19日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
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 西條 康夫 弘前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ール作成を行いつつ、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ールも確定し、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. Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, Kanehira M, Sun R, Nukiwa T, **Saijo Y**. Paracrine factors from Mesenchymal Stem Cells ameliorate lung injuries in elastase induced emphysema. *Mol Ther* **19**: 196-203, 2011.
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. 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.
4. 佐藤淳也、照井一史、粟津朱美、小山 基、伊東重豪、西條康夫、早狩 誠：携帯型インプーザーポンプを使用した5-FU持続投与コンプライアンスの調査 癌と化学療法 第37巻4号 671-675, 2010.

### 2. 学会発表

1. 原田眞雄、井上 彰、小林国彦、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、西條康夫、弦間昭彦、磯部 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 平成22年4月23-25日 横浜市.

2. 孫 若文、辛 紅、鈴木一宏、花田直之、石黒 敦、高畑武功、伊東重豪、鬼島 宏、貫和敏博、西條康夫：マウス肺の成長と傷害修復過程における肺幹細胞の動態解析 第50回日本呼吸器学会学術講演会 平成22年4月23-25日 横浜市.
3. 孫 若文、鬼島 宏、伊東重豪、高畑武功、貫和敏博、西條康夫：マウス肺の成長と損傷過程における肺前駆細胞の動態解析 第69回日本癌学会学術総会 平成22年9月22-24日 大阪市.
4. 花田直之、高畑武功、伊東重豪、孫 若文、鬼島 宏、伊東 健、福田眞作、西條康夫：ヒト大腸癌細胞株におけるKeap1のプロモーター領域のメチル化とその下流遺伝子の発現の検討 第69回日本癌学会学術総会 平成22年9月22-24日 大阪市.
5. 榊原智博、菅原俊一、前門戸任、石田 卓、白井一裕、井上 彰、石本 修、松原信行、西條康夫、貫和敏博：切除不能局所進行非小細胞肺癌の化学放射線療法におけるUFT+CDDP対VNR+CDDPの無作為化比較第二相試験 第51回日本肺癌学会学術総会 平成22年度11月3-4日 広島市.
6. 境 雄大、対馬敬夫、木村大輔、北川理映子、畑中 亮、山田芳嗣、林 彰仁、森本武史、高梨信吾、小野修一、西條康夫、福田幾夫：CA19-9産生性細気管支肺胞上皮癌の1例 第51回日本肺癌学会学術総会 平成22年度11月3-4日 広島市.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
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 大泉 聡史 北海道大学医学部 講師

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ール作成を行いつつ、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ールも確定し、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. Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, Okinaga S, Nagashima M, **Oizumi S**, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 126(3) : 651-655, 2010.
2. Ito K, **Oizumi S**, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, Harada T, Kojima T, Yokouchi H, Nishimura M. Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 68(2) : 204-210, 2010.
3. Mizugaki H, Shinagawa N, Kanegae K, Yamada N, Asahina H, Kikuchi E, **Oizumi S**, Tamaki N, Nishimura M. Combining transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and positron emission tomography for the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer* 68(2) : 211-215, 2010.
4. 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(4) : 800-803, 2010.
5. Yamada N, **Oizumi S**, Kikuchi E, Shinagawa N, Konishi-Sakakibara J, Ishimine A, Aoe K, Gemba K, Kishimoto T, Torigoe T, Nishimura M. CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother* 59(10) : 1543-1549, 2010.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, **Oizumi S**, Isobe H, Gemma A, Harada

M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362(25) : 2380-2388, 2010.

7. Kobayashi M, Matsui K, Iwamoto Y, Ebi N, **Oizumi S**, Takeda K, Sawa T, Shibata K, Saka H, Imamura F, Seki N, Saito H, Goto I, Nakagawa K; West Japan Oncology Group. Phase II study of sequential triplet chemotherapy, irinotecan and cisplatin followed by amrubicin, in patients with extensive-stage small cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group Study 0301. *J Thorac Oncol* 5(7) : 1075-1080, 2010.

### 2. 学会発表

1. 石本 修、小林国彦、井上 彰、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、西條康夫、弦間昭彦、森田智視、荻原弘一、貫和敏博：EGFR 遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブとプラチナ併用化学療法との無作為化比較試験 (NEJ002)、第8回臨床腫瘍学会 プレナリーセッション、2010年3月、東京。
2. 榊原 純、大泉聡史、木下一郎、品川尚文、菊地英毅、菊地順子、加藤元嗣、鬼丸力也、白土博樹、秋田弘俊、西村正治：局所進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセル・カルボプラチンと動体追跡照射法による胸部放射線同時併用療法の第I相試験、第8回臨床腫瘍学会学術集会、2010年3月、東京。
3. 小島哲弥、磯部 宏、秋江研志、本村文宏、小倉滋明、大泉聡史、品川尚文、原田真雄、福本伸一、藤田結花、原田敏之、奥村俊介、木下一郎、秋田弘俊、西村正治：進行非小細胞肺癌に対するCPT-11/S-1併用療法の第II相試験 (HOT0601)、第8回臨床腫瘍学会学術集会、2010年3月、東京。
4. 菊地英毅、大泉聡史、本村文宏、井上 彰、大河内真也、小林国彦、荻原弘一、原田敏之、秋田弘俊、磯部 宏、西村正治：ゲフィチニブが奏功したEGFR 遺伝子変異陰性非小細胞肺癌の一例～変異陰性例に対する前向き試験 (HOT0702) より～、第8回臨床腫

瘍学会、2010年3月、東京。

5. 原田真雄、井上 彰、小林国彦、前門戸 任、菅原俊一、大泉聡史、西條康夫、弦間昭彦、磯部 宏、森田智視、荻原弘一、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、2010年4月、東京。
6. 竹内 裕、菊池英毅、品川尚文、池澤靖元、高階太一、小倉 粹、伊藤健一郎、水柿秀紀、山田範幸、朝比奈 肇、菊地順子、榊原 純、大泉聡史、松野吉宏、西村正治：気管支鏡検体による組織型診断の妥当性と検査手技についての検討、第33回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、2010年6月、横浜。
7. 山本信之、海老規之、尾崎智博、上岡 博、横田総一郎、大泉聡史、青木琢也、中野孝司、新海 哲、谷尾吉郎、福岡正博、中川和彦：未治療進行非小細胞肺癌に対するS-1+carboplatin と paclitaxel+carboplatin の第III相試験 (WJTOG3605)、第51回日本肺癌学会総会、2010年11月、広島。

8. 池澤靖元、菊池英毅、高階太一、小倉 粹、竹内 裕、朝比奈肇、榊原 純、品川尚文、大泉聡史、西村正治：当科における非小細胞肺癌に対するペメトレキセド投与症例の検討、第51回日本肺癌学会総会、2010年11月、広島。
9. 中野亮司、朝比奈 肇、池澤靖元、高階太一、小倉 粹、水柿秀紀、竹内 裕、山田範幸、菊池英毅、菊地順子、品川尚文、榊原 純、大泉聡史、西村正治：当院における間質性肺疾患合併肺癌症例の検討、第51回日本肺癌学会総会、2010年11月、広島。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
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

研究分担者 吉澤 弘久 新潟大学医歯学総合病院 准教授

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. Watanabe S, Yoshizawa H, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer*, 2011, 1; 11(1): 1-9.
2. Takeda K, Yoshizawa H, et al. Combination Therapy of Established Tumors by Antibodies Targeting Immune Activating and Suppressing Molecules. *J Immunol*, 2010, 15; 184(10):

5493-5501.

### 2. 学会発表

1. 既治療小細胞肺癌に対するイリノテカン単剤化学療法の第II相試験 馬場順子、吉澤弘久 他日本肺癌学会誌, 2010, 50; 5: 583.
2. QOL Analysis from NEJ 002 study comparing gefitinib to chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. Poster Discussion, 2010 ESMO Congress.

## 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

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉澤弘久	疾患と免疫	関 修司	病態のしくみがわかる免疫学	医学書院	東京	2010	112-120
弦間昭彦	分子標的治療薬による副作用の特殊性	弦間昭彦	分子標的治療薬副作用マネージメント	南江堂	東京	2011	2-8
弦間昭彦	肺障害	弦間昭彦 斉藤好信	分子標的治療薬副作用マネージメント	南江堂	東京	2011	152-165

#### 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
Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, Kanehira M, Sun R, <b>Nukiwa T, Saijo Y.</b>	Paracrine factors from Mesenchymal Stem Cells ameliorate lung injuries in elastase induced emphysema.	<i>Mol Ther</i>	19	196-203	2011
Maemondo M, <b>Inoue A, Kobayashi K,</b> Sugawara S, <b>Oizumi S,</b> Isobe H, <b>Gemma A,</b> Harada M, <b>Yoshizawa H,</b> Kinoshita K, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Miyazawa H, Tanaka T, <b>Saijo Y, Hagiwara K,</b> Ogura T, Ando M, Morita S, <b>Nukiwa T.</b>	Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR.	<i>New Engl J Med</i>	362	2380-2388	2010
Sakakibara T, <b>Inoue A,</b> Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, <b>Saijo Y, Nukiwa T.</b>	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.	<i>Ann Oncol</i>	21	795-799	2010
Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, <b>Gemma A,</b> Maemondo M, <b>Inoue A,</b> Okinaga S, Nagashima M, <b>Oizumi S,</b> Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, <b>Kobayashi K, Hagiwara K.</b>	Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes.	<i>Int J Cancer</i>	126(3)	651-655	2010

<b>Inoue A</b> , Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, <b>Oizumi S</b> , Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, <b>Nukiwa T</b> .	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.	<i>Ann Oncol</i>	<b>21</b>	<b>800-803</b>	<b>2010</b>
Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, <b>Oizumi S</b> , et al.	Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance.	<i>Cancer</i>	<b>116</b>	<b>3015-3024</b>	<b>2010</b>
Konno S, <b>Oizumi S</b> , Shinagawa N, et al.	Primary mediastinal liposarcoma, with 6 years of follow-up autopsy, revealed histopathological features of primary and metastatic lesions.	<i>Inter Med</i>	<b>49</b>	<b>771-775</b>	<b>2010</b>
Takeda K, Kojima Y, Uno Y, Hayakawa Y, Michele W.L. Teng, <b>Yoshizawa H</b> , et al.	Combination Therapy of Established Tumors by Antibodies Targeting Immune Activating and Suppressing molecules.	<i>J Immunol</i>	<b>184</b>	<b>5493-5501</b>	<b>2010</b>
Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, <b>Gemma A</b> .	The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias.	<i>Lung Cancer</i>	<b>71</b>	<b>70-74</b>	<b>2011</b>
Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, <b>Gemma A</b> .	Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21 (waf1/cip1) expression.	<i>Cancer Sci</i>	<b>101</b>	<b>1424-1430</b>	<b>2010</b>
Takiguchi Y, Tada Y, <b>Gemma A</b> , et al.	Phase I/II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer.	<i>Lung Cancer</i>	<b>68</b>	<b>409-414</b>	<b>2010</b>



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, <b>Hagiwara K</b> , Kaji R, Kawakami H.	Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis.	<i>Nature</i>	465	223-226	2010
Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, <b>Hagiwara K</b>	A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data.	<i>BMC Bioinformatics</i>	Suppl 7	S5	2010
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
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
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
萩原弘一	【びまん性肺疾患診療の進歩】肺胞微石症	成人病と生活習慣病	40	699-703	2010
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
佐藤淳也、照井一史、粟津朱美、小山 基、伊東重豪、 <b>西條康夫</b> 、早狩誠	携帯型インフューザーポンプを使用した5-FU持続投与コンプライアンスの調査	癌と化学療法	第37巻 4号	671-675	2010
Ito K, <b>Oizumi S</b> , Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, Harada T, Kojima T, Yokouchi H, Nishimura M	Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung	<i>Lung Cancer</i>	68(2)	204-210	2010

Mizugaki H, Shinagawa N, Kanegae K, Yamada N, Asahina H, Kikuchi E, <b>Oizumi S</b> , Tamaki N, Nishimura M	Combining transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and positron emission tomography for the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions	<i>Lung Cancer</i>	68(2)	211-215	2010
Yamada N, <b>Oizumi S</b> , Kikuchi E, Shinagawa N, Konishi-Sakakibara J, Ishimine A, Aoe K, Gemba K, Kishimoto T, Torigoe T, Nishimura M	CD8 (+) tumor — infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection	<i>Cancer Immunol Immunother</i>	59(10)	1543-1549	2010
Kobayashi M, Matsui K, Iwamoto Y, Ebi N, <b>Oizumi S</b> , Takeda K, Sawa T, Shibata K, Saka H, Imamura F, Seki N, Saito H, Goto I, Nakagawa K	Phase II study of sequential triplet chemotherapy, irinotecan and cisplatin followed by amrubicin, in patients with extensive-stage small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group Study 0301	<i>J Thorac Oncol</i>	5(7)	1075-1080	2010
吉澤弘久	ゲフィチニブによる非小細胞肺癌に対する個別化治療	医薬品相互作用研究	34	1-5	2010
吉澤弘久	肺癌治療薬	新薬展望 2011	47	180-184	2011
Watanabe S, <b>Yoshizawa H.</b> et al.	Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis.	<i>BMC Cancer</i>	11(1)	1-9	2011

病態のしくみがわかる

# 免疫学

編集 関 修司 安保 徹

医学書院

# A

## 疾患と免疫

### 1. 抗腫瘍免疫

分子生物学の進歩に伴い、抗原を認識する機構の解明をはじめとした基礎免疫学の進歩は目覚ましい。一方で免疫学における新たな知見をがんの治療に応用しようとする試みは多いが、100年以上のがん免疫療法の歴史のなかで、治療上のエビデンスとして受け入れられている知見は極めて限られているのが現状である。そのなかで近年の、抗CD20抗体、HER-2/neuを代表とする抗体療法の進歩は目覚ましく、臨床における標準的治療の一翼を担っている。さらにその臨床での効果発現のメカニズムの解析は新たな腫瘍免疫での知見や治療法の開発につながるかと期待されている。本項では抗腫瘍免疫、そしてその治療への応用について述べる。

#### a. 腫瘍抗原

##### [1] 腫瘍抗原研究の発展

抗腫瘍免疫では、まず腫瘍抗原について述べる必要がある。なぜなら腫瘍免疫はがん細胞に宿主の免疫系が認識可能な標的抗原が存在して初めて成立するからである。この標的抗原は完全に非自己蛋白質であるかどうかにかかわらず、総称として腫瘍抗原と呼ばれる。腫瘍抗原の存在は1950年代に近交系マウスを用いた実験で初めて証明された。Foleyらは化学発がん物質であるメチルコラントレン methylcholanthrene(MCA)を接種して誘発した肉腫を同系マウスに移植し、生着・発育を確認した後にこの腫瘍を切除し外科的に除去すると、このマウスが同一の腫瘍の再移植を拒絶することを示した<sup>1)</sup>。

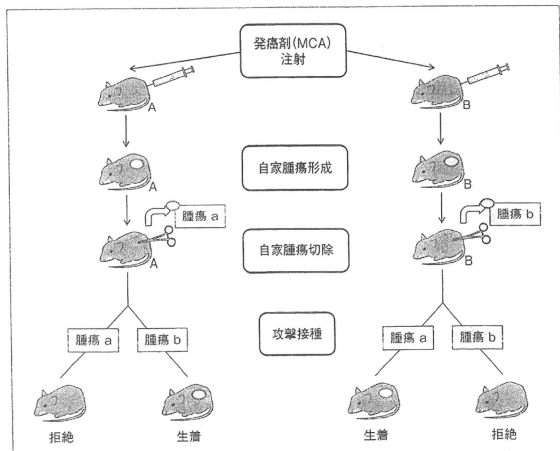


図1 同系マウスを用いた癌抗原存在の証明

遺伝的に同一な同系マウスAとBにメチルコラントレン(MCA)を筋肉内注射し腫瘍を形成させる。それぞれのマウスから発生した腫瘍を腫瘍a、腫瘍bとする。これら腫瘍を完全切除した後に、腫瘍a、腫瘍bを接種(攻撃接種)するとマウスAは腫瘍aのみを、マウスBは腫瘍bのみを拒絶する。これは腫瘍aと腫瘍bは異なる腫瘍抗原を有することを示す。