

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 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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考えられる。

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. 「PS 不良例の化学療法の適応を教えてください。また工夫していることがあれば教えてください」肺癌診療 Q & A 一つ上を行く診療の実践 271-274, 2011.
2. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, **Oizumi S**, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol* 6(8) : 1413-7, 2011.
3. Akie K, **Oizumi S**, Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, Kinoshita I, Kojima T, Harada T, Fujita Y, Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. Phase II Study of Irinotecan plus S-1 Combination for Previously Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer : Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0601. *Oncology* 81(2) : 84-90, 2011.
4. Morita S, **Oizumi S**, Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y. Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2011 in press.
5. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, **Oizumi S**, Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions : a randomised trial. *Thorax* 66(12) : 1072-7, 2011.
6. Sakakibara-Konishi J, **Oizumi S**, Kinoshita I, Shinagawa N, Kikuchi J, Kato M, Inoue T,

Katoh N, Onimaru R, Shirato H, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Phase I study of concurrent real-time tumor-tracking thoracic radiation therapy with paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 74(2) : 248-52, 2011.

2. 学会発表

1. Fujita Y, Kobayashi K, **Oizumi S**, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T “Improvement of Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer: Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial” 日本臨床腫瘍学会、横浜、パシフィコ横浜 2011年7月21日～23日.
2. **大泉聡史**「肺癌治療は最初から緩和治療である～臨床腫瘍医から緩和治療専門医の先生方へのメッセージ～」日本緩和医療学会、札幌、さっぽろ芸術文化の館、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館 2011年7月29日～30日.
3. 沖永壮治、井上 彰、小林国彦、前門戸 任、菅原俊一、**大泉聡史**、磯部 宏、弦間昭彦、西條康夫、吉澤弘久、森田智視、萩原弘一、貫和敏博「NEJ002 (EGFR 変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブと化学療法の第3相試験)のOS最終解析」日本肺癌学会、大阪、大阪国際会議場 2011年11月3日～4日.

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考えられる。

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. Aogi K., Yoshizawa H. et al. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. In press.
2. Mifune D., Yoshizawa H. et al. Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. *J Med Case Reports*. 8: 1413-7.2011.
3. Miyabayashi T., Yoshizawa H. et al. Vaccination with CD133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*. 11: 1597-608. 2011.
4. Satoh H. et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol*. 8: 1413-7.2011.
5. 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*. 11: 1-7.2011.
6. 吉澤弘久. 肺癌治療薬. 医薬ジャーナル 47: 180-4.2011.
7. 吉澤弘久. 韓国における産学官連携による臨床試験実施体制. 医薬ジャーナル 47: 63-6.2011.
8. 田中洋史, 吉澤弘久 他. 肺がん化学療法時の悪心・嘔吐の実態. 臨床腫瘍プラクティス 7: 329-36.2011.

2. 学会発表

2011 ESMO Congress

1. Watanabe S., Yoshizawa H. et al. Clinical Responses to EGFR-tyrosine Kinase Inhibitor

Retreatment in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Benefited Prior Gefitinib Therapy. Lung cancer Early and Metastatic. Poster session. Ichikawa K., Yoshizawa H. et al. DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) Box Polypeptide 3, X-linked is a CD133+ Tumour-specific Protein and Induces Antitumour Immunity. Poster session

2. Yang J et al. Efficacy outcome in first-line treatment of advanced NSCLC with gefitinib VS carboplatin/paclitaxel by epidermal growth factor receptor(EGFR)-gene-copy number score and by most common EGFR mutation subtypes: Exploratory data from IPASS. Poster session.

2011 ASCO annual meeting

3. Inoue A. et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. Poster discussion session.

第52回日本肺癌学会総会 プレナリーセッション PS-3

4. 沖永壯治 他 NEJ002 (EGFR 変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブと化学療法の第3相試験)のOS最終解析 ポスターセッション P-375.
5. 馬場順子 他 エンドトキシン吸着療法が奏効したゲフィチニブによる急性肺障害の1例.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的所有権の取得状況

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

研究分担者 磯部 宏 KKR 札幌医療センター 腫瘍センター長

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考えられる。

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

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 森田 智視 横浜市立大学大学院医学群 教授

研究要旨：最近、癌領域では多くの分子標的薬の開発が盛んに進められ、標的集団を意識した開発戦略が活発に議論されている。既存のデザインでは対応しきれず、臨床的リクエストに対応した様々な試験デザインや統計的手法が提案され、実際に適用され始めている。そこで、本分担研究では標的集団を考慮した試験デザインについて統計的側面から評価を行うとともに、そういった試験デザインを考案する上で最近重要な役割を果たしているベイズ流統計の利用可能性についても検討・評価を行った。

A. 研究目的

最近、癌領域では多くの分子標的薬の開発が盛んに進められ、標的集団を意識した開発戦略が活発に議論されている。既存のデザインでは対応しきれず、臨床的リクエストに対応した様々な試験デザインや統計的手法が提案され、実際に適用され始めている。

新規治療法の検証ステージである第 III 相試験の主要評価項目には治療群のランダム化割付け時点から死亡や疾患増悪、再発までのイベント発症までの時間が用いられる。統計的には何れも“time to event データ”として一様に扱うことができる。集積した time to event データを Kaplan-Meier (K-M) カーブにまとめ、ログランク検定を用いて群間比較を行うことが標準的な解析方法である。しかし、公表される試験結果のなかで、群間比較の K-M カーブが途中で交差する事例が最近目に付きだした。たとえば、進行非小細胞肺癌患者を対象に全生存期間 (OS) を主要評価項目として実施された分子標的治療薬ゲフィチニブと化

学療法剤ドセタキセルの第 III 相比較試験 V15-32 がそうである [1]。これらの試験では、OS における対照群に対する新治療群の効果が時間の経過にかかわらず一定であること（比例ハザード性）を前提としてデザインされていたが、その前提自体が成立していないことが報告された。その理由として、後治療の影響やゲフィチニブが有効なサブ集団 (EGFR mutation 陽性群) の存在が考えられるかもしれない。しかしながら、試験が終了したからの後解析にはどうしても限界があり、バイオマーカーを利用した治療標的集団を意識した開発戦略が必要となってきた。

本分担研究では標的集団を考慮した試験デザインについて統計的側面から評価を行うとともに、そういった試験デザインを考案する上で最近重要な役割を果たしているベイズ流統計の利用可能性についても検討・評価を行った。

B. 研究方法

主要な臨床統計のジャーナルである、Biomet-

rics、Statistics in Medicine、Biostatistics、Clinical Trials などに出版された論文あるいは著書を対象として、標的集団を考慮した試験デザインに活用可能なベイズ流試験デザインおよびデータ解析方法を調べる。

C. 研究結果

ベイズ流統計とは、まず、有効性や安全性に関して調べたい興味のあるパラメータ (θ) を考える。奏効率 (CR: complete response + PR: partial response の割合) と DLT (用量規定毒性: dose limiting toxicity) 発現率がそれぞれ代表的なものである。 θ は 1 つの値に決まったものとして考えず、ランダムな変数であると考え。すなわち、平均的にどれ位の値をとり、バラツキはどの程度であるかを考える。つぎに、過去の臨床的データをもとにした θ に関する知識あるいは不確からしさを統計的な確率分布を用いて '事前分布' として表す。新たに実施する研究/試験で観察されたデータを事前情報に加えて θ の推定精度を高めていく。このプロセスのことを観察データで事前分布を '更新する (update)' と呼ぶ。データで更新された後の θ に関する情報を '事後分布' として表す。

第 I 相試験で設定された用量において当該試験治療法の有効性を評価し、最終的検証ステージである第 III 相試験への移行に値するかどうかを調べるのが第 II 相試験の主目的である。試験治療群一群での評価が標準的試験デザインとなる。第 II 相試験におけるベイズ流デザインの適用事例として、米国 MD アンダーソンがんセンター (MDACC) の Estey ら [2] がある。AML 患者を対象とし、エンドポイントに CR 率を用いて、Liposomal daunorubicin (LD) + ara-C や LD + Topotecan ら 4 つの新治療を既存の標準療法と比

較するランダム化第 II 相試験を実施した。MDACC でそれまでに蓄積された 591 例分の標準療法のヒストリカルデータ: CR 率 49% (291/591 例) を比較対照として、試験治療群それぞれの効果を調べた。試験治療群で 40 例の評価が完了した時点で最も成績の良い群でも CR が得られたのは 18 例であった。このデータをもとに、標準治療群より CR 率が 20%、10% 以上勝る事後確率を計算したところそれぞれ 0.001 と 0.039 となった。この結果に基づいて標準治療を上回る十分な効果は期待できないと判断し、その時点で試験を中止した。さらに、有効性と毒性を一つの評価指標にまとめて同時にモニタリングを行うといったデザインも提案されている [3-7]。また、複数の治療法を同時に比較するため、“ランダム化第 II 相試験” [8-10] と呼ばれるデザインが用いられるケースが増えている。ランダム化第 II 相試験は Simon ら (1985) [8] により提案され、ランダム化によりもたらされるバイアスのない比較に基づき、次に行う検証第 III 相試験に組み込む治療群を選択することを目的とする。ランダム化第 II 相試験においてもベイズ流統計の事前情報を活用する点は大きな魅力となる。

標的集団を考慮した治療薬を開発するための臨床試験デザインのゴールは、1) accuracy: 臨床仮説に正確に答えられること、2) efficiency: できる限り少数の症例数で時間的に早く開発を完遂できること、3) ethics: 患者マーカを考慮して当該患者に “best available” な治療群を割り当てることで、患者に “better” な治療を提供できること、にまとめることが出来るだろう。開発を進めながら各々の治療による反応をしめすサブ集団を見つけ出すことが重要な課題になる。そのために利用可能な試験デザインとして次の 4 つをまず挙げることができる。なお、簡単のためバイオマー

カー (BM) によりポジティブ (BM+) とネガティブ (BM-) の2つのサブ集団に分けることができるものとする。

- a) Marker-treatment interaction design
- b) Marker based strategy design
- c) Efficient target design
- d) Bayesian adaptive randomization design

特にデザイン d) は、デザインの構造自体は a) と同じだが、症例割付方法に工夫が凝らされている。デザイン a) では、ターゲット治療と標準治療に割付けられる症例数がほとんど同じになる 1:1 割付を行うが、d) では治療効果に応じて“アダプティブ (適応的)” ランダム割付を行う [11]。すなわち、試験進行とともにデータを集積し、集積データを解析しながら効果の高い治療群に症例を割付ける比重を大きくするのである。答えることができる質問はデザイン a) と同じであるが、患者に“best available”な治療群を割り当てることが可能となる。しかしながら、迅速なデータ収集と十分な統計的サポートが必要となり、試験運営上の負荷はどうしても重くなってしまう。

D. 考察

事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法を適切に用いるためには、事前情報のもとになるデータの質の高さが鍵となる。標的集団を考慮した試験デザインを検討する上で、基礎研究および先に実施された臨床試験のデータを詳細に解析す

ることは重要である。すなわち、事前の情報を試験治療の効果が大きく異なるであろうサブ集団の設定に反映させることが試験デザインの重要な検討事項の一つであろう。

E. 結論

標的集団を考慮した試験デザインを検討するに際しベイズ流アプローチの適用を考慮することは重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S, Otsuka K, Kaji R, Tomii K, Iwasaku M, Nishiyama A, Hayashi H, Morita S, Ishida T. Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: Clinical benefit with optimal patient selection. *Lung Cancer*. 2011 [Epub ahead of print].

2. 学会発表

なし

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

研究分担者 前門戸 任 宮城県立がんセンター研究所 医療部長

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考えられる。

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. **Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T.** Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug; **6(8) : 1413-7.**

2. 学会発表

1. **Maemondo M**: Gefitinib for lung tumours with mutated EGF receptors : European respi-

ratory society Annual congress, (abstr.3388) Amsterdam, 2011.9.27.

2. **Maemondo M** : EGFR TKI for non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation : 52nd JLCS IASLC Joint Symposium2 第52回日本肺癌学会総会、大阪国際会議場、2011.11.4.

H. 知的所有権の取得状況

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

研究分担者 湊 浩一 群馬県立がんセンター 医療局長

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考えらる。

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

なし

2. 学会発表

1. 当院における初回ゲフィチニブ治療後の化学療法実施状況についての検討

風間俊文、佐藤浩二、湊 浩一、藤田 敦、吉田 勤、橘 啓盛、中里宜正、飯島美砂
第52回日本肺癌学会総会 2011年11月3日～4日 大阪国際会議場 肺癌 第51巻5号 471頁 2011年第52回日本肺癌学会総会号.

2. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D) – cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer : an inter-

group trial of JCOG0803/WJOG4307L.

T. Abe, A. Yokoyama, K. Takeda, Y. Ohe, S. Kudoh, Y. Ichinose, H. Okamoto, N. Yamamoto, H. Yoshioka, K. Minato, T. Sawa, Y. Iwamoto, H. Saka, J. Mizusawa, T. Shibata, S. Nakamura, M. Ando, K. Nakagawa, N. Saijo, T. Tamura, Lung cancer study group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and West Japan Oncology Group (WJOG). 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings 29 : 478s, 2011.

H. 知的所有権の取得状況

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

研究分担者 臼井 一裕 NTT 東日本関東病院 医長

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考える。

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. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011; 16(2): 326-331, 2011.
2. Usui K, Ushijima T, Tanaka Y, Tanai C, Noda H, Abe N, Horiuchi H, Ishihara T. The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of non-small cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases. *Pulmonary medicine* 2011.

2. 学会発表

1. 臼井一裕、菅原俊一、前門戸任、石田卓、榊原智博、井上彰、石本修、松原信行、西條康夫、貫和敏博 III期局所進行切除不能非小細胞肺癌に対するCDDP + UFT (UP) とCDDP + VNR (NP) 併用化学放射線療法の無作為化比較第二相試験 第51回 日本呼吸器学会総会 2011年4月22日~23日 東京 東京国際フォーラム.
2. 臼井一裕、棚井千春、田中良明、野田裕道、石原照夫 肺線維症合併非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異陽性頻度とその臨床的特徴 第9回 日本臨床腫瘍学会総会 2011年7月21日~23日 横浜 パシフィコ横浜.
3. 臼井一裕、棚井千春、田中良明、野田裕道、

石原照夫 背景肺別非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異頻度および変異陽性患者のGefitinib治療成績 第52回 日本肺癌学会総会 2011年11月3日~4日 大阪 大阪国際会議場.

4. 臼井一裕、菅原俊一、前門戸任、石田卓、榊原智博、井上彰、石本修、松原信行、西條康夫、貫和敏博 局所進行切除不能非小細胞肺癌に対するUPとNP併用化学放射線療法の無作為化第2相試験の最終解析 第52回 日本肺癌学会総会 2011年11月3日~4日 大阪 大阪国際会議場.
5. 赤羽敦也、石原照夫、臼井一裕、棚井千春 ゲフィチニブ投与下における新規脳転移出現とEGFR遺伝子変異の検討 第52回 日本肺癌学会総会 2011年11月3日~4日 大阪 大阪国際会議場.
6. 棚井千春、田中良明、野田裕道、臼井一裕、石原照夫 多発骨転移による症状で発症した原発性気管癌の一例 第52回 日本肺癌学会総会 2011年11月3日~4日 大阪 大阪国際会議場.

H. 知的所有権の取得状況

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

研究分担者 木下 一郎 北海道大学大学院医学研究科 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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考える。

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. Kikuchi J, **Kinoshita I**, Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, Oizumi S, Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M and Dosaka-Akita H. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **72**: 229-237, 2011.
2. Takeuchi S, Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Nishijima K, Hatano T, Shimizu Y, **Kinoshita I**, Tamaki N and Dosaka-Akita H. 18F-fluorothymidine PET/CT as an early predictor of tumor response to treatment with cetuximab in human lung cancer xenografts. *Oncol Rep* **26**: 725-730, 2011.
3. Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, **Kinoshita I**, Shinagawa N, Kikuchi J, Kato M, Inoue T, Katoh N, Onimaru R, Shirato H, Dosaka-Akita H and Nishimura M. Phase I study of concurrent real-time tumor-tracking thoracic radiation therapy with paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **74**: 248-252, 2011.
4. Akie K, Oizumi S, Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, **Kinoshita I**, Kojima T, Harada T, Fujita Y, Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, Isobe H and Nishimura M. Phase II study of irinotecan plus S-1 combination for previously untreated advanced non-small cell lung cancer: Hokkaido lung cancer clinical study group trial (HOT) 0601. *Oncology* **81**: 84-90, 2011.

2. 学会発表

1. **Kinoshita I**, Kikuchi J, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Nishimura M, Dosaka-Akita H: Growth inhibition of non-small cell lung cancer cells by the histone methyltransferase ezh2 inhibitor 3-deazaneplanocin. 9th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, Sapporo, September 2011.
2. Honma R, **Kinoshita I**, Miyoshi E, Matsuno Y, Shimizu Y, Kaga K, Taniguchi N, Dosaka-Akita H: GDP-mannose-4,6-dehydratase (GMD)

and GDP-fucose transporter in non-small cell lung cancers (NSCLCs): their decreased expression in squamous cell carcinomas by immunohistochemistry. 14th World Conference on Lung Cancer of International Association for the Study of Lung Cancer, Amsterdam, July 2011.

3. Kikuchi J, **Kinoshita I**, Kikuchi E, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Nishimura M and Dosaka-Akita H: Epigenetic therapy with the histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-deazaneplanocin A against non-small cell lung cancer cells. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, April 2011.
4. Mizugaki H, Sakakibara-Konishi J, Kikuchi J, Kikuchi E, Moriya J, Kubota K, **Kinoshita I**, Oizumi S, Dosaka-Akita H, Matsuno Y and Nishimura M: Expression of CD133 as a prognostic marker of non-small cell lung cancers. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, April 2011.
5. Takeuchi S, Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Nishijima K, Shimizu Y, **Kinoshita I**, Tamaki N, Dosaka-Akita H: 18F-Fluorothymidine PET at earlier time-point than the evaluation of tumor size for anti-epidermal growth factor receptor antibody in human lung cancer xenograft. 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, April 2011.
6. Honma R, **Kinoshita I**, Miyoshi E, Matsuno Y, Shimizu Y, Kaga K, Taniguchi N, Dosaka-Akita H: Decreased expression of GDP-mannose-4,6-dehydratase (GMD) and GDP-fucose transporter is associated with squamous histology in non-small cell lung cancers (NSCLCs). 102nd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Orlando, April 2011.
7. 木下一郎、菊地順子、菊地英毅、清水康、榊原純、大泉聡史、西村正治、秋田弘俊: Growth inhibition of non-small cell lung cancer cells by the histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-deazaneplanocin. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月3日~5日、名古屋国際会議場。

H. 知的所有権の取得状況

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

研究分担者 原田 敏之 北海道社会保険病院呼吸器センター 医長

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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癌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」に従って実施され、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、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011 年 10 月に第 III 相試験が開始された。

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、EGFR 阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用い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と考える。

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. Akie K, Oizumi S, Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, Kinoshita I, Kojima T, **Harada T**, Fujita Y, Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M: Phase II Study of Irinotecan plus S-1 Combination for Previously Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0601. *Oncology 81: 84-90, 2011.*

2. 学会発表

1. なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし