

201221011A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

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

平成 24 年度 総括・分担報告書

研究代表者 井上 彰

平成 25 年 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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 ……………	1
(資料) 試験実施計画書案 井上 彰	

II. 分担研究報告書

1. 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 ……………	46
貫和 敏博	
2. 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 ……………	48
萩原 弘一	
3. 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 ……………	51
小林 国彦	
4. 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 ……………	53
弦間 昭彦	
5. 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 ……………	56
西條 康夫	
6. 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 ……………	59
大泉 聡史	
7. 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 ……………	62
吉澤 弘久	
8. 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 ……………	64
磯部 宏	

9.	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	66
	森田 智視	
10.	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	69
	前門戸 任	
11.	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	72
	湊 浩一	
12.	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	74
	臼井 一裕	
13.	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	76
	木下 一郎	
14.	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	78
	原田 敏之	
15.	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	81
	藤田 結花	
16.	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	84
	守 義明	
17.	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	86
	石井 芳樹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		88
IV. 研究成果の刊行物・別刷		93

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総括）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

研究代表者 井上 彰 東北大学病院 特任准教授

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、昨年度に開始された多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を継続し、予想を上回るペースで症例集積が進んでいる。近い将来、本領域における新たなエビデンスの発信が期待される。

貫和敏博・東北大学大学院医学系研究科 名誉教授
萩原弘一・埼玉医科大学 教授
小林国彦・埼玉医科大学国際医療センター 教授
弦間昭彦・日本医科大学医学系研究科 教授
西條康夫・新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授
大泉聡史・北海道大学医学部 准教授
吉澤弘久・新潟大学医歯学総合病院 准教授
磯部 宏・KKR 札幌医療センター 腫瘍センター長
森田智視・横浜市立大学学術院医学群 教授
前門戸任・宮城県立がんセンター研究所 医療部長
湊 浩一・群馬県立がんセンター 医療局長
臼井一裕・NTT 東日本関東病院 医長
木下一郎・北海道大学医学系研究科 准教授
原田敏之・北海道社会保険病院呼吸器センター 医長
藤田結花・国立病院機構旭川医療センター 内科医長
守 義明・岩手県立中央病院 呼吸器センター長
石井芳樹・獨協医科大学 教授

行非小細胞肺癌患者において、EGFR 阻害剤を用いた至適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。

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

C. 研究結果

本年度は、昨年度（2011 年 10 月）から開始さ

れた先述の第 III 相試験を多施設共同研究として継続したが、予想を上回るペースで症例集積が進んでおり、2013 年 2 月時点で 120 例を超える症例が登録されている。

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、本研究で検討している EGFR 阻害剤と殺細胞性抗癌剤の併用もその 1 つである。事実、2012 年の国際学会では両者を交互に用いて EGFR 遺伝子変異陽性群には有用であった臨床試験の成績が報告されたが、その結果は事後解析から得られたもので前向き研究による検証が必要とされた。その点からも、本研究はまさに時代のニーズに合致したものであり、近い将来重要なエビデンスとして発信できるものと思われる。

E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

F. 健康危険情報

本研究に関連した薬物療法に関しては、既知の様々な有害事象は報告されているものの、現時点において本研究の遂行に問題となるような事象は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita**

- Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T.** Updated Overall Survival Results from A Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin-Paclitaxel for Chemo-Naive Non-Small Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Gene Mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 24 : 54-9, 2013.
2. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, **Inoue A**, Ichinose Y, **Kobayashi K**, Takeda K, Kiura K, Nishio K, Seki Y, Ebisawa R, Shahidi M, Yamamoto N. LUX-Lung 4 : A Phase II Trial of Afatinib in Patients with Advanced, Non-Small Cell Lung Cancer who Progressed on Prior Treatment with Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol* (in press).
3. Lee CK, Brown C, Gralla R, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C, Tan EH, Ho JC, Tong CD, Sutandyo N, Zaatar A, Sanchez JA, Van VV, Kei AS, **Inoue A**, GebSKI V, Yang JC. Impact of epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival : a meta-analysis. *J Natl Cancer I* (in press).
4. Kobayashi M, Miki Y, Ebina M, Abe K, Mori K, Narumi S, Suzuki T, Sato I, **Maemondo M**, Endo C, **Inoue A**, Kumamoto H, Kondo T, Yamada-Okabe H, **Nukiwa T**, Sasano H. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules as surrogate markers for EGFR inhibitor sensitivity in human lung adenocarcinoma. *Brit J Cancer* 107 : 1745-53, 2012.
5. **Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y, Yokomizo Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T.** 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. *Oncologist* 17 : 863-70, 2012.
6. **Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A.** First-Line Gefitinib in Patients Aged 75 or

- Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations : NEJ 003 Study. **J Thorac Oncol** 7 : 1417-1422, 2012.
7. Soda M, **Isobe K**, **Inoue A**, **Maemondo M**, **Oizumi S**, **Fujita Y**, **Gemma A**, Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, **Hagiwara K**, Mano H. A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. **Clin Cancer Res** 18(20) : 5682-9, 2012.
 8. Mochizuki S, Nishimura N, **Inoue A**, Murakami K, **Nukiwa T**, Chohnabayashi N. Miliary brainmetastases in 2cases with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation during gefitinib treatment. **Respiratory Investigation** 50 : 117-21, 2012.
 9. Goto K, Satouchi M, Ishii G, Nishio K, **Hagiwara K**, Mitsudomi T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, Todo T. An evaluation study of EGFR mutation tests utilized for non-small-cell lung cancer in the diagnostic setting. **Ann Oncol** 23 : 2914-9, 2012.
 10. Huqun, Ishikawa R, Zhang J, Miyazawa H, Goto Y, Shimizu Y, **Hagiwara K**, Koyama N. Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer. **Cancer** 118 : 1599-606, 2012.
 11. Yamada N, **Oizumi S**, Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, **Kobayashi K**, **Hagiwara K**, Nishimura M. The Peptide nucleic Acid-locked nucleic Acid polymerase chain reaction clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer. **Oncology** 82 : 341-6, 2012.
 12. Hayashi H, Okamoto I, **Morita S**, Taguri M, Nakagawa K. Postprogression survival and overall survival for chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer. **Ann Oncol** (in press).
 13. Miyanaga A, Honda K, Tsuta K, Masuda M, Yamaguchi U, Fujii G, Miyamoto A, Shinagawa S, Miura N, Tsuda H, Sakuma T, Asamura H, **Gemma A**, Yamada T. Diagnostic and prognostic significance of the alternatively spliced ACTN4 variant in high-grade neuroendocrine pulmonary tumours. **Ann Oncol** 2012 [Epub ahead of print].
 14. Cao M, Seike M, Soeno C, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Yoshimura A, Cai L, **Gemma A**. MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells. **Int J Oncol** 41 : 869-75, 2012.
 15. Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyanaga A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, **Gemma A**. Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules. **Br J Cancer** 106 : 867-75, 2012.
 16. Kawaguchi T, Takada M, Ando M, Okishio K, Atagi S, **Fujita Y**, Tomizawa Y, Hayashihara K, Okano Y, Takahashi F, Saito R, Matsumura A, Tamura A. A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer. **Eur J Cancer** 48 : 672-7, 2012.
 17. Saito H, **Yoshizawa H**, Katsumata N, Kawara M, Katakami N, Yoshimori K, Eguchi K. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Ann Oncol** 2012 (in press).
 18. Baba J, Watanabe S, Saida Y, Tanaka T, Miyabayashi T, Koshio J, Ichikawa K, Nozaki K, Koya T, Deguchi K, Tan C, Miura S, Tanaka H, Tanaka J, Kagamu H, **Yoshizawa H**, Nakata K, Narita I. Depletion of radio-resistant regulatory T cells enhances antitumor immunity during recovery from lymphopenia. **Blood** 12 : 2417-27, 2012.
 19. Mizugaki H, Sakakibara-Konishi J, Ikezawa Y, Kikuchi J, Kikuchi E, **Oizumi S**, Dang TP, Nishimura M. γ -secretase Inhibitor Enhances Antitumor Effect of Radiation in Notch Expressing Lung Cancer. **Br J Cancer** 106 : 1953-9, 2012.

20. **Harada T, Oizumi S, Ito K, Takamura K, Kikuchi E, Kuda T, Sugawara S, Suzuki A, Maemondo M, Fujita Y, Kinoshita I, Inoue A, Hommura F, Katsuura Y, Dosaka-Akita H, Isoe H, Nishimura M** ; Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. A phase II study of amrubicin as a third-line or fourth-line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0901. **Oncologist** 2012 (in press).
21. Vivat B, Young T, Efficace F, Sigurdadottir V, Arraras JI, Asgeirsdottir GH, Bredart A, Costantini A, **Kobayashi K**, Singer S ; On behalf of the EORTC Quality of Life Group. Cross-cultural development of the EORTC QLQ-SWB36 : A stand-alone measure of spiritual wellbeing for palliative care patients with cancer. **Palliat Med.** 2012 [Epub ahead of print] .
22. Komiyama K, **Kobayashi K**, Minezaki S, Kotajima F, Sutani A, Kasai T, Mori K, Hoshi E, Takayanagi N, Koyama S, Eguchi K, Nakayama M, Kikuchi K. Phase I/II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (KRSG-0601). **Br J Cancer** 107 : 1474-80, 2012.
23. Ishii T, **Hagiwara K**, Kamio K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, **Gemma A**, Kida K. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. **Eur J Hum Genet.** 2012 Feb ; 20(2) : 230-5.
24. Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, **Hagiwara K**, Park KH, Shin SW, Kim JS, Kim YH. Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer? **Am J Clin Oncol.** 2012 Jan 10.
25. Daito H, Suzuki M, Shiihara J, Kilgore PE, Ohtomo H, Morimoto K, Ishida M, Kamigaki T, Oshitani H, Hashizume M, Endo W, **Hagiwara K**, Ariyoshi K, Okinaga S. Impact of the Tohoku earthquake and tsunami on pneumonia hospitalisations and mortality among adults in northern Miyagi, Japan : a multicentre observational study. **Thorax.** 2013 Feb 19.
26. **Kobayashi K, Hagiwara K.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). **Target Oncol.** 2013 Jan 30.
27. Kabata H, Satoh T, Kataoka M, Tamura Y, Ono T, **Hagiwara K**, Fukuda K, Betsuyaku T, Asano K. BMPR2 mutations and clinical phenotypes/long-term prognosis in Japanese patients with sporadic or familial pulmonary arterial hypertension. **Respirology.** In press.
28. **Hagiwara K, Kobayashi K.** Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer. **Cancer Science.** In press.
29. Kobayashi M, Miki Y, Ebina M, Abe K, Mori K, Narumi S, Suzuki T, Sato I, **Maemondo M**, Endo C, **Inoue A**, Kumamoto H, Kondo T, Yamada-Okabe H, **Nukiwa T**, Sasano H. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules as surrogate markers for EGFR inhibitor sensitivity in human lung adenocarcinoma. **Brit J Cancer** 107 : 1745-53, 2012
30. Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Prockop DJ, **Nukiwa T.** Stromal Cell Derived Stanniocalcin-1 Induces the Warburg Effect to Promote Survival of Injured Lung Cancer Epithelial Cells by Upregulation of Uncoupling Protein 2. **Mol Ther.** 2012 ; 20 : 417-23
31. **Nukiwa T.** An overview of respiratory medicine during the Tsunami Disaster at Tohoku, Japan, on March 11, 2011. **Respir Investig.** 50(4) : 124-8. 2012.
32. Mitsuhashi Y, Nakamura A, Endo S, Takeda K, Yabe-Wada T, **Nukiwa T**, Takai T. Regulation of plasmacytoid dendritic cell responses by PIR-B. **Blood.** 18 ; 120(16) : 3256-9. 2012.
33. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, **Nukiwa T**, Aburatani H, Yamamoto M, Motohashi H. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. **Cancer Cell.**22(1) : 66-79. 2012.
34. Kanehira M, Kikuchi T, Ohkouchi S, Shibahara T, Tode N, Santoso A, Daito H, Ohta H,

- Tamada T, **Nukiwa T**. Targeting lysophosphatidic acid signaling retards culture-associated senescence of human marrow stromal cells. *PLoS One*. 7(2) : e32185. 2012.
35. Satoh H, Saito R, Hisata S, Shiihara J, Taniuchi S, Nakamura Y, **Nukiwa T**, Ebana M, Sasano H. An ectopic ACTH-producing small cell lung carcinoma associated with enhanced corticosteroid biosynthesis in the peritumoral areas of adrenal metastasis. *Lung Cancer*. 76(3) : 486-90. 2012.
 36. Tada Y, Okano T, Kaga A, Yamazaki S, Kawada S, Ishida M, **Kobayashi K**, Onishi H. Dissociative stupor mimicking consciousness disorder in an advanced lung cancer patient. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 ; 42(6) : 548-51.
 37. Carolyn Gotay^{1,2}, Trina Orimoto¹, **Kunihiko Kobayashi**³ Content Validity and Feasibility of the Care Notebook to Assess Cancer-Related Quality of Life in Hawaii. *Ann. Cancer Res. Ther*. 2012 ; 20(2) : 68-73.
 38. **Kobayashi K**. 109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : symposium : 1. Recent treatments and progress in malignant tumors—chemotherapy and molecular targeting agents. Antibody therapy ; 3) Non-small cell lung cancer]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 ; 101(9) : 2520-5
 39. Hayashi H, Saito Y, Kokuho N, Morimoto T, **Kobayashi K**, Tanaka T, Abe S, Fujita K, Azuma A, **Gemma A**. Fatal pneumonia associated with temozolomide therapy in patients with malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*. 42(7) : 632-6. 2012.
 40. Cao M, Seike M, Soeno C, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Yoshimura A, Cai L, **Gemma A**. MiR-23a regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells. *Int J Oncol*. 41(3) : 869-75. 2012.
 41. Horiuchi-Yamamoto Y, **Gemma A**, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib : analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2012.
 42. Miyanaga A, Honda K, Tsuta K, Masuda M, Yamaguchi U, Fujii G, Miyamoto A, Shinagawa S, Miura N, Tsuda H, Sakuma T, Asamura H, **Gemma A**, Yamada T. Diagnostic and prognostic significance of the alternatively spliced ACTN4 variant in high-grade neuroendocrine pulmonary tumours. *Ann Oncol*. 24(1) : 84-90. 2012.
 43. Saito Y, **Gemma A**. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol*. 17(6) : 534-41. 2012.
 44. **Gemma A**. Drug-induced interstitial lung disease (DILD) in molecular targeted therapy. *Int J Clin Oncol*. 17(6) : 533.2012.
 45. Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, Nishijima N, Sugano T, Toyokawa M, Miwa K, Kosaihiro S, Noro R, Minegishi Y, Seike M, Yoshimura A, **Gemma A**. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Cancer Chemother Pharmacol*. 71(2) : 457-61. 2013.
 46. Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, Narita K, Miura Y, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Azuma A, Fukuda Y, **Gemma A**. Granuloma-forming Interstitial Pneumonia Occurring One Year after the Start of Everolimus Therapy. *Intern Med*. 52(2) : 263-7. 2013.
 47. Hanada N, Takahata T, Zhou Q, Ye X, Sun R, Itoh J, Ishiguro A, Kijima H, Mimura J, Itoh K, Fukuda S, and **Saijo Y**. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer. *BMC Cancer* 12 : 66. 2012
 48. Takahata T, Itoh J, Satoh T, Ishiguro A, Matsumoto Y, Tanaka S, Saitoh S, Tohno H, Fukuda S, **Saijo Y**, Satata Y. Sequential irinotecan hydrochloride/S-1 for S-1-resistant inoperable gastric cancer : A feasibility study. *Oncology Letters*, 3 : 89-93, 2012
 49. 石黒 敦、**西條 康夫** <小細胞肺癌治療の考え方と実践> 二次治療のエビデンス 内科 110 : 751-756, 2012.
 50. 三浦 理、各務 博、**西條 康夫** 肺癌治療と骨転移マネジメント 癌と化学療法 36 : 1183-1186, 2012
 51. **西條康夫** 日本におけるがん医療政策とがん薬物療法の進歩 新潟県医師会報 747 : 2-7, 2012

52. 大泉聡史、浦本秀隆、前門戸 任、加藤晃史
肺癌の分子標的薬 呼吸 10-19 2013
53. 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* 30(5): 1950-1957, 2012.
54. Yamada N, **Oizumi S**, Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, **Kobayashi K**, **Hagiwara K**, Nishimura M. The PNA-LNA PCR clamp-based test for epidermal growth factor receptor mutations in bronchoscopic cytological specimens of non-small cell lung cancer. *Oncology* 82(6): 341-346, 2012.
55. Sakakibara-Konishi J, **Oizumi S**, Kuchi J, Kikuchi E, Mizugaki H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Masaharu Nishimura. Expression of Bim, Noxa, and Puma in Non-small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer* 12(12): 286, 2012.
56. Kikuchi J, Takashina T, **Kinoshita I**, Kikuchi E, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, **Oizumi S**, Marquez VE, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Epigenetic therapy with 3-deazaneplanocin A, an inhibitor of the histone methyltransferase EZH2, inhibits growth of non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer* 78(2): 138-143, 2012.
57. Saito H, **Yoshizawa H**. et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Annals of Oncology* 2012; Oct 31 epub ahead of print.
58. Ichikawa K, Kagamu H, **Yoshizawa H**. et al. Epitope diversification driven by non-tumor epitope-specific Th1 and Th17 mediates potent antitumor reactivity. *Vaccine* 2012; 30: 6190-7.
59. 小原さやか、**臼井一裕**、GGN (ground glass nodule) の診断と治療、*診断と治療*、101(2), 321-324, 2013.
60. Kawahara M, Kubo A, Komuta K, **Fujita Y**, Sasaki Y, Fukushima M, Daimon T, Furuse K, Mishima M, Mio T. A phase I study of amrubicin and fixed dose of irinotecan (CPT-11) in relapsed small cell lung cancer: Japan multinational trial organization LC0303. *J Thorac Oncol.* 7(12): 1845-9, 2012.
61. Kawaguchi T, Takeda M, Ando M, Okishio K, Atagi S, **Fujita Y**, Tomizawa Y, Hayashihara K, Okano Y, Takahashi F, Saito R, Matsumura A, Tamura A. A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 48(5): 672-677, 2012.
2. 学会発表
1. **小林国彦**、第 109 回日本内科学会総会、シンポジウム 1. 悪性腫瘍の最近の治療と進歩—化学療法と分子標的薬・抗体療法—、IV 肺癌、2012 年 4 月 (京都)
 2. katakami,institute of Biomedical Research and Innovation,kobe,japan, **Gemma A**, Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer(TCOG O701). Nobuyuki 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7515
 3. **Yoshiki Isii**, et al. A phase II study of erlotinib monotherapy in patients with previously treated advanced non-small erlotinib monotherapy in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) without ECFR gene mutation who have never/light smoking history, NEJ006/TCOG903. 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7561
 4. Sodai Narumi,et al. First-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutations: A combined analysis of NEJ studies. 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7563
 5. Shunichi Sugawara, et al. Randomized phase II trial of carboplatin combined with weekly paclitaxel (CP)and docetaxel alone(D)in elderly patients (pts)with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): NJLCOG0801. 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7565
 6. **Ishii Y**, **Maemondo M**, Okudera K, Takamura

- K, Demura Y, **Kobayashi K**, Morikawa N, **Gemma A**, Ishimoto O, Harada M, Miura S, **Fujita Y**, **Usui K**, **Saijo Y**. A phase II study of erlotinib monotherapy in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: NEJ006/TCOG0903 ASCO #7561 Chicago June 1-5, 2012
7. Demura Y, **Maemondo M**, **Ishii Y**, Okudera K, Takamura K, , **Kobayashi K**, Morikawa N, **Gemma A**, Ishimoto O, Harada M, Miura S, **Fujita Y**, **Usui K**, **Saijo Y**. A phase II study of erlotinib monotherapy in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: NEJ006/TCOG0903 日本臨床腫瘍学会学術集会 O2-022, 大阪 7月 26-28, 2012
 8. 佐藤淳也、**西條康夫**、伊藤薫樹、石田卓、氏家由紀子、木皿重樹、上原厚子、照井一史、粟津朱美、庄司学、木元優子、齋藤智美、小澤千佳、熊谷真澄、石岡千加史 東北地方のがんネットワークによるがん診療連携拠点病院の化学療法均てん化事業 ～化学療法プロトコル標準化の試み～ 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪、2012
 9. **Maemondo M**, **Ishii Y**, Demura Y, Okudera K, Takamura K, Morikawa N, Harada M, Ishimoto O, **Kobayashi K**, **Saijo Y**. North East Japan Study Group / The Tokyo Cooperative Oncology Group. A phase II study of erlotinib monotherapy in previously treated advanced non-small cell lung cancer without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: NEJ006/TCOG0903 ESMO #1280P Vienna 28 September - 2 October, 2012
 10. **大泉聡史**、**小林国彦**、**井上彰**、**前門戸任**、**菅原俊一**、**吉澤弘久**、**磯部宏**、**弦間昭彦**、**西條康夫**、**森田智視**、**萩原弘一**、**貫和敏博**、北東日本研究機構 (NEJ) EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌におけるゲフィチニブ治療での Quality of Life (QoL) の改善 - NEJ002 試験における QoL 解析結果 - 第52回日本呼吸器学会総会 平成24年4月22日
 11. **大泉聡史** シンポジウム 肺癌治療のコントラバーシー「EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における EGFR-TKI の使い方? 非小細胞肺癌の初回治療で大切なこと?」第52回日本呼吸器学会 平成24年4月22日
 12. **Satoshi Oizumi**, **Akira Inoue**, Tomohiro Sakakibara, Hajime Asahina, Shunichi Sugawara, **Makoto Maemondo**, Koichi Okudera, Toshiro Suzuki, Kazuhiro Usui, Masao Harada, Naoto Morikawa, Yukihiro Hasegawa, Osamu Ishimoto, and **Toshihiro Nukiwa** Phase II study of amrubicin (AMR) combined with carboplatin (CBDCA) for refractory relapsed small cell lung cancer (SCLC) North Japan Lung Cancer Group 0802 第8回日本臨床腫瘍学会総会 平成24年7月26日
 13. **Satoshi Oizumi**, Jun Konishi-Sakakibara, **Akira Inoue**, **Kunihiko Kobayashi**, **Akihiko Gemma**, **Hirohisa Yoshizawa**, **Hiroshi Isoe**, **Yasuo Saijo**, **Yoshiki Ishii**, **Satoshi Morita**, **Koichi Hagiwara**, and **Toshihiro Nukiwa**, for North East Japan Study Group) International Session 4 Trials in Progress Randomized phase II study of concurrent gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 第8回日本臨床腫瘍学会総会 平成24年7月26日
 14. **大泉聡史** プレナリーセッション ディスカスタント「高齢者切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する低用量 CBDCA+RT と RT のランダム化比較試験 (JCOG0301)」第53回日本肺癌学会総会 平成24年11月8日
 15. 2012 ESMO Congress Nozaki K, Kagamu H, **Yoshizawa H**. et al. DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked plays an oncogenic roles to induce cancer stem cell-like properties Poster session H24年9月28日～10月2日
 16. Watanabe S, **Yoshizawa H**. et al. Gefitinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) with minor EGFR mutations: A retrospective study from the North East Japan Study Group (NEJ) Poster session
 17. cancer stem cell-like properties **Yoshizawa H**. et al. The efficacy of triplet antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy: palonosetron (PALO), aprepitant (APR), and dexameth-

- asone (DEX)
18. 第 10 回臨床腫瘍学会学術総会
Hayashi M, **Yoshizawa H.** et al. efficacy of triplet antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy : palonosetron, aprepitant, and dexamethasone
ワークショップ 7-1
H24 年 7 月 26 日～28 日 大阪
 19. 第 33 回臨床薬理学会学術総会
吉澤弘久 医師主導臨床試験—肺癌地域ネットワークを国内そして国際研究へ繋げる—
シンポジウム 14
平成 24 年 11 月 29 日～12 月 1 日 沖縄
 20. **Oizumi S, Sakakibara-Konishi J, Inoue A, Kobayashi K, Gemma A, Yoshizawa H, Isobe H, Saijo Y, Ishii Y, Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T** Randomized phase II study of concurrent gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer(NSCLC) with sensitive EGFR mutations : NEJ005/TCOG0902. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012.7.26 大阪
 21. 峯岸裕司、小林国彦、前門戸任、井上 彰、菅原俊一、大泉聡史、磯部 宏、萩原弘一、森田智視、貫和敏博、弦間昭彦 EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌の予後因子解析 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2012.7.27 大阪
 22. Saito R, **Inoue A**, Sugawara S, **Oizumi S, Maemondo M**, Okudera K, Suzuki T, **Usui K**, Harada M, Morikawa N, Hasegawa I, Ishimoto O, Sakakibara T, Asahina H, **Nukita T.** : Phase II study of amrubicin (AMR) combined with carboplatin (CBDCA) for refractory relapsed small cell lung cancer (SCLC) : North Japan Lung Cancer Group 0802. (Abstract #7086) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.
 23. Narumi S, **Inoue A**, Morikawa N, Minegishi Y, **Maemondo M**, Okinaga S, **Kobayashi K, Harada T, Hagiwara K, Nukita T, Gemma A.** : First-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutations : A combined analysis of NEJ studies. (Abstract #7563) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.
 24. Sugawara S, **Maemondo M, Harada T, Inoue A, Matsubara N, Watanabe K, Ishimoto O, Sakakibara T, Minegishi Y, Usui K, Ando M, Morikawa N, Mori Y, Gemma A, Nukita T.** : Randomized phase II trial of carboplatin combined with weekly paclitaxel(CP) and docetaxel alone(D) in elderly patients(pts) with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) : NJLGC 0801. (Abstract #7565) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.
 25. 前門戸任、西尾誠人、木浦勝行、中川勝彦、瀬戸貴司、井上彰、樋田豊明、大江裕一郎、野上尚之、田村友秀 : ALK 阻害剤 CH5424802 の ALK 陽性の非小細胞肺癌患者に対する第 I/II 相臨床試験 (中間報告) : 第 53 回日本肺癌学会総会. 岡山. 11.8-9 2012.
 26. 峰岸裕司、前門戸任、菅原俊一、原田敏之、井上彰、松原信行、渡邊香奈、石本修、小林隆夫、榊原智博、臼井一裕、安藤真弘、森川直人、守義明、弦間昭彦、貫和敏博、 : 高齢者 NSCLC に対する DTX 単剤療法と CBDCA+ 分割 PTX 併用療法の比較第 II 相試験 NJLGC0801 : 第 53 回日本肺癌学会総会. 岡山. 11.8-9 2012.
 27. 三浦陽介、富澤由雄、風間俊文、湊 浩一、吉野麗子、吉井明弘、鶴巻寛朗、上出庸介、解良恭一、岩崎靖樹、砂長則明、久田剛志、石塚 全、鈴木邦明、石原真一、小林裕幸、笛木直人、齋藤龍生、森 昌朋 根治照射が不可能な 3B/4 期の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する CDDP+S-1+Bevacizumab 併用療法の第 2 相試験 第 53 回日本肺癌学会総会 2012 年 11 月 8 日～11 月 9 日
 28. 湊 浩一、安宅信二、今村文生、横山 晶、原田敏之、大橋靖雄、江口研二、渡邊古志郎 がん悪液質患者の QOL や生命予後に関する前向きコホート研究 (TORG0912) 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012 年 10 月 25 日～10 月 27 日
 29. N.Katakami, **A. Gemma**, H. Sakai, K. Kubota, M. Nishio, **A. Inoue**, H. Okamoto, H. Isobe, H. Kunitoh, Y. Takiguchi, **K. Kobayashi**, Y. Nakamura, H. Ohmatsu, S. Sugawara, **K. Minato**, M. Fukuda, A. Yokoyama,

- M. Takeuchi, H. Michimae, S. Kudoh, Tokyo Cooperative Oncology Group Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701) 48th ASCO Annual Meeting 2012 年 6 月 1 日～6 月 5 日
30. Y. Kotani, M. Satouchi, M. Ando, K. Nakagawa, N. Yamamoto, Y. Ichinose, Y. Ohe, M. Nishio, T. Hida, K. Takeda, T. Kimura, K. Minato, A. Yokoyama, S. Atagi, T. Shibata, H. Fukuda, T. Tamura, N. Saijo, Japan Clinical Oncology Group A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509 48th ASCO Annual Meeting 2012 年 6 月 1 日～6 月 5 日
 31. S. Niho, K. Suzuki, H. Sakai, T. Kaburagi, T. Koike, K. Minato, T. Kato, H. Okamoto, T. Seto, Y. Hosomi, K. Shimizu, F. Oshita, M. Tsuchida, M. Yamashita, O. Kawashima, K. Kishi, H. Kunitoh, M. Takeuchi, K. Watanabe, N. Ikeda, Feasibility trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CDDP) followed by maintenance chemotherapy of S-1 in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): Thoracic Oncology Research Group (TORG) 0809 48th ASCO Annual Meeting 2012 年 6 月 1 日～6 月 5 日
 32. S. Atagi, F. Imamura, A. Yokoyama, K. Minato, T. Harada, N. Katakami, T. Yokoyama, Y. Ohashi, K. Watanabe, K. Eguchi, QOL and survival survey of cancer cachexia in advanced NSCLC patients—JNUQ-LC study, TORG0912
ESMO Congress 2012 2012 年 9 月 28 日～10 月 2 日
 33. Kinoshita I, Takashina T, Kikuchi J, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Nishimura M, Dosaka-Akita H: Pharmacologic disruption of polycomb group protein EZH2 via 3-Deazaneplanocin A inhibits growth of non-small cell lung cancer cells. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference, Fukuoka, November 27, 2012.
 34. 原田敏之、安宅信二、今村文生、横山晶、湊浩一、大橋靖雄、江口研二、渡邊古志郎、JNUQ-LC study group. 進行非小細胞肺癌患者の体重および QOL 等に関する臨床研究 (JNUC-LC study): TORG0912. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, P114, 2012.
 35. 伊藤健一郎、原田敏之、高村圭、菊地英毅、大泉聡史、菅原俊一、前門戸任、藤田結花、木下一郎、井上彰、本村文宏、勝浦豊、秋田弘俊、磯部宏、西村正治. 非小細胞肺癌に対する 3・4 次治療としての塩酸アムルピシン単剤療法の第 II 相試験 (HOT0901). 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、P157, 2012.
 36. 金沢賢也、石田卓、藤田結花、藤内智、原田敏之、原田眞雄、高村圭、木下一郎、勝浦豊、本庄統、小島哲弥、大泉聡史、磯部宏、棟方充、西村正治. 未治療進行非小細胞肺癌 (非扁平上皮癌) に対する Pemetrexed/Carboplatin の第 II 相臨床試験 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、P158, 2012.
 37. 西垣豊、朝比奈肇、大泉聡史、藤田結花、高村圭、山本真、福家聡、小島哲弥、原田敏之、河井康孝、佐々木高明、今野哲、木下一郎、秋田弘俊、西村正治. 間質性肺炎合併肺癌に関する多施設共同レトロスペクティブ研究 (HOT1001). 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、P140, 2012.
 38. 湊浩一、安宅信二、今村文生、原田敏之、横山晶、大橋靖雄、江口研二、渡邊古志郎、JNUQ-LC study group. 進行非小細胞肺癌患者の体重および QOL 等に関する臨床研究 (JNUC-LC study): TORG0912. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 2012, P137.
 39. 久田友哉、原田敏之、伊藤健一郎、高村圭、菊地英毅、大泉聡史、菅原俊一、鈴木綾、前門戸任、藤兼俊明、藤田結花、田口純、木下一郎、井上彰、本村文宏、勝浦豊、秋田弘俊、磯部宏、西村正治. 非小細胞肺癌に対する 3・4 次治療としての塩酸アムルピシン単剤療法の第 II 相試験 (HOT0901). 第 53 回日本肺癌学会総会. P. 798 2012.
 40. 斎藤良太、井上彰、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、石田卓、原田敏之、臼井一裕、弦間昭彦、一ノ瀬正和. 高齢者非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+分割パクリタキセル併用療法の統合解析. 第 53 回日本肺癌学会総会. P596. 2012.
 41. 中野浩輔、金沢賢也、石田卓、藤田結花、藤内智、原田敏之、原田眞雄、福元伸一、高村圭、大泉聡史、木下一郎、勝浦豊、本

- 庄統、小島哲弥、磯部宏、秋田弘俊、棟方充、西村正治. 未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する Carboplatin/Pemetrexed 併用療法の効果及び安全性と葉酸代謝酵素の遺伝子多型との関連性. 第 53 回日本肺癌学会総会. P615. 2012.
42. 原田敏之、朝比奈肇、藤田結花、伊藤健一郎、大泉聡史、小島哲弥、河井康孝、木下一郎、佐々木高明、秋田弘俊、磯部宏、西村正治. 間質性肺炎合併 IV 期非小細胞肺癌における化学療法の有効性及び安全性に関する研究 (HOT1001). 第 53 回日本肺癌学会総会. P518. 2012.
 43. **Toshiyuki Harada**, Kenichiro Ito, Kei Takamura, Eiki Kikuchi, **Satoshi Oizumi**, Tomoya Kuda, Shunichi Sugawara, **Makoto Maemondo**, **Yuka Fujita**, **Ichiro Kinoshita**, **Akira Inoue**, Fumihiko Hommura, Yutaka Katsura, Hirotohi Akita, **Hiroshi Isobe**, Masaharu Nishimura, Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. Phase II study of amrubicin (AMR) for patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) as third-line or fourth-line chemotherapy: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group trial (HOT) 0901. J Clin Oncol 2012, P497s.
 44. Sodai Narumi, **Akira Inoue**, Naoto Morikawa, Yuji Minegishi, **Makoto Maemondo**, Shoji Okinaga, **Kunihiko Kobayashi**, **Toshiyuki Harada**, **Koichi Hagiwara**, **Toshihiro Nukiwa**, **Akihiko Gemma**. First-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutations: A combined analysis of NEJ studies. J Clin Oncol 2012, P495s.
 45. Shunichi Sugawara, **Makoto Maemondo**, **Toshiyuki Harada**, **Akira Inoue**, Nobumichi Matsubara, Kana Watanabe, Osamu Ishimoto, Tomohiro Sakakibara, Yuji Minegishi, **Kazuhiro Usui**, Masahiro Ando, Naoto Morikawa, Yoshiaki Mori, **Akihiko Gemma**, **Toshihiro Nukiwa**. Randomized phase II trial of carboplatin combined with weekly paclitaxel (CP) and docetaxel alone (D) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): NJLCG 0801. J Clin Oncol 2012, P495s.
 46. **Harada T**, **Maemondo M**, Sugawara S, **Inoue A**, **Usui K**, Ando M, Morikawa N, Mori Y, **Gemma A**, **Nukiwa T**. Final analysis of randomized phase II trial of carboplatin combined with weekly paclitaxel (CP) and docetaxel alone (D) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): NJLCG 0801. ESMO 2012, P96.
 47. Asahina H, **Oizumi S**, **Fujita Y**, Yamamoto M, Kojima T, **Harada T**, Kawai Y, Dosaka-Akita H H, **Isobe H**, Nishimura M. Acute exacerbation of pre-existing interstitial lung disease (ILD) in patients (pts) with lung cancer under various treatments. ESMO 2012, P151. QOL and survival survey of cachexia in advanced NSCLC patients-JNUQ-LC study, TORG0912. Atagi S, Imamura F, Yokoyama A, Minato K, Harada T, Katakami N, Yokoyama T, Ohashi Y, Watanabe K, Eguchi K. ESMO 2012, P216.
 48. 西垣豊、藤田結花、武田昭範、藤内智、山崎泰宏、藤兼俊明. 旭川医療センター呼吸器内科. 間質性肺炎の経過中に診断した原発性肺癌症例の検討. 第 52 回日本呼吸器学会総会. 神戸. 2012/04/22. 神戸. 日本呼吸器学会誌
 49. 西垣 豊、朝比奈肇、大泉聡史、藤田結花、高村 圭、山本 真、福家 聡、小島哲弥、原田敏之、河井康孝、佐々木高明、今野 哲、木下一郎、西村正治. 間質性肺炎合併肺癌に関する多施設共同レトロスペクティブ研究 (1HOT1001). 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪 2012/07/26.
 50. 西垣 豊、藤田結花、高橋政明、武田昭範、藤内 智、山崎泰宏、藤兼俊明. 旭川医療センター呼吸器内科. 特発性間質性肺炎の経過中に発症した原発性肺癌症例の検討. 第 53 回日本肺癌学会総会、岡山. 2012/11/9. 肺癌. 2012, Oct: 52 (5): 774.
 51. 藤田結花. 内科系症例スライドセミナー. 旭川医療センター呼吸器内科. 第 33 回日本臨床細胞学会北海道支部総会ならびに学術集会. 札幌. 2012/11/18.
 52. **Fujita Y**, Kanazawa K, Ishida T, Fujiuchi S, **Harada T**, Harada M, Takamura K, **Kinoshita I**, Katsura Y, Honjo O, Kojima T, **Oizumi S**, **Isobe H**, Akita H, Munakata M, Nishimura M. Phase II trial of carboplatin and pemetrexed as first-line chemotherapy for non-squamous

- non-small cell lung cancer and correlation between the efficacy/toxicity and single nucleotide polymorphisms associated with pemetrexed metabolism: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0902. 17th Congress of the APSR. 2012/12/14 Hong Kong. *Respirology* 2012. Dec: 17(suppl.2): 99.
53. 伊東健一郎、原田敏之、高村 圭、菊地英毅、大泉聡史、菅原俊一、前門戸任、藤田結花、木下一郎、井上 彰、本村文宏、勝浦 豊、秋田弘俊、磯部 宏、西村正治. 非小細胞肺癌に対する3・4次治療としての塩酸アムルピシン単剤療法の第II相試験(HOT0901). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012/07/27.
 54. 金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内 智、原田敏之、原田眞雄、高村 圭、木下一郎、勝浦 豊、本庄 統、小島哲弥、大泉聡史、磯部 宏、棟方 充、西村正治. 未治療進行非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)に対するPemetrexed/Carboplatinの第II相臨床試験. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 大阪. 2012/07/27.
 55. 原田敏之、朝比奈肇、藤田結花、高村 圭、大泉聡史、小島哲弥、河井康孝、木下一郎、佐々木高明、秋田弘俊、磯部 宏、西村正治. 間質性肺炎合併IV期非小細胞肺癌における化学療法の有効性及び安全性に関する研究(HOT1001). 第53回日本肺癌学会総会 WS8-3、岡山 2012/11/8. *肺癌*. 2012, Oct: 52(5): 518.
 56. 久田知哉、原田敏之、伊東健一郎、高村 圭、菊地英毅、大泉聡史、菅原俊一、鈴木 綾、前門戸任、藤兼俊明、藤田結花、田口 純、木下一郎、井上 彰、本村文宏、勝浦 豊、秋田弘俊、磯部 宏、西村正治. 非小細胞肺癌に対する3・4次治療としての塩酸アムルピシン単剤療法の第II相試験(HOT0901). 第53回日本肺癌学会総会、岡山. 2012/11/9. *肺癌*. Oct: 52(5): 798. 2012.
 57. 中野浩輔、金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内 智、原田敏之、福元伸一、原田眞雄、高村 圭、大泉聡史、木下一郎、勝浦 豊、本庄 統、小島哲弥、磯部 宏、秋田弘俊、棟方 充、西村正治. 未治療進行非小細胞肺癌に対するCarboplatin/Pemetrexed併用療法と葉酸代謝酵素の遺伝子多型との関連性. 第53回日本肺癌学会総会、岡山. 2012/11/9. *肺癌*. 2012, Oct: 52(5): 615.
 58. 守 義明、宇部健治、齋藤平佐、千葉亮祐、武内健一、小野貞英. EGFR遺伝子変異陽性肺癌に肝原発未分化癌(spindle cell type)を合併した重複癌の1剖検例. *肺癌*. 52(5): 721, 2012. 第53回日本肺癌学会総会, 2012年11月8日-9日, 岡山シティーミュージアム.
 59. Arai R, Ishii Y, Hata M, Hayashi Y, Fukuda T: Lipid accumulation in peripheral blood dendritic cells of patients with lung cancer. American Thoracic Society annual meeting 2012, San Francisco, 2012, 5.
 60. 三好祐顕、滝澤秀典、福島史哉、町田安孝、池田直哉、塩原太一、新井良、降旗友恵、知花和行、福島康次、武政聡浩、石井芳樹、福田健: 局所麻酔下胸腔鏡が施行された悪性疾患における胸水細胞診所見の臨床的検討. 第35回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 東京, 5.30. 2012.
 61. 新井良, 石井芳樹, 曾田紗世, 町田安孝, 池田直哉, 渡部峰明, 塩原太一, 林ゆめ子, 小原一記, 松野和彦, 降旗友恵, 福島史哉, 武政聡浩, 福島康次, 福田健: 高齢者非小細胞肺癌に対するペメトレキセド、カルボプラチン併用療法、ペメトレキセド単剤維持療法の第I相臨床試験. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会, 大阪, 7.26. 2012.
 62. 新井良, 石井芳樹, 端みつ美, 塩原太一, 林ゆめ子, 知花和行, 武政聡浩, 福田健: 肺癌における末梢血樹状細胞への脂質集積と抗腫瘍免疫の関連. 14th IREF, 滋賀, 8.4. 2012.
 63. 吉田匠生, 武政聡浩, 福島史哉, 舘脇正充, 松野和彦, 池田直哉, 渡部峰明, 森田弘子, 塩原太一, 新井良, 横山達也, 降旗友恵, 知花和行, 福島康次, 福田健, 三好祐顕, 石井芳樹: 診断時に縦隔リンパ節および遠隔転移を認めた定型カルチノイドの4症例. 第53回日本肺癌学会総会, 岡山, 11.8 - 9. 2012.
 64. 山崎龍太郎, 降旗友恵, 塩原太一, 吉田匠生, 渡部峰明, 新井良, 林ゆめ子, 舘脇正充, 福島史哉, 三好祐顕, 知花和行, 武政聡浩, 福島康次, 石井芳樹, 福田健: Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 合併肺癌の臨床的検討—間質性肺炎合併肺

- 癌との比較—。(ポスター)第53回日本肺癌学会総会,岡山,11.8-9.2012.
65. 塩原太一,三好祐顕,新井良,降旗友恵,福島史哉,福田健,武政聡浩,石井芳樹:肺癌以外の癌性胸膜炎における局所麻酔下胸腔鏡検査の有用性.第53回日本肺癌学会総会,岡山,11.8-9.2012.
66. 新井良,石井芳樹,曾田紗世,藤松孝旨,荒井梓,森田弘子,町田安孝,横山達也,吉田匠生,渡部峰明,塩原太一,林ゆめ子,舘脇正充,降旗友恵,福島史哉,三好祐顕,知花和行,武政聡浩,福島康次,福田健:早期に初回治療抵抗性となった非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用療法の意義.(ポスター)第53回日本肺癌学会総会,岡山,11.8-9.2012.
67. 横山達也,林ゆめ子,中村梓,高畑敏子,

森田弘子,曾田紗世,渡邊泰治,小原一記,降旗友恵,三好祐顕,武政聡浩,福島康次,石井芳樹,福田健:G-CSFおよびIL-6産生腫瘍と考えられた悪性中皮腫の一例.第165回日本肺癌学会関東支部会,東京,12.8.2012.

3. その他
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

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
ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/カルボプラチン/
ペメトレキセド併用療法との第Ⅲ相比較試験 (NEJ009)
(UMIN ID : UMIN000006340)

平成23年8月31日 Version1.0 作成

平成23年12月26日 Version1.1 改訂

North-East Japan Study Group

北東日本研究機構

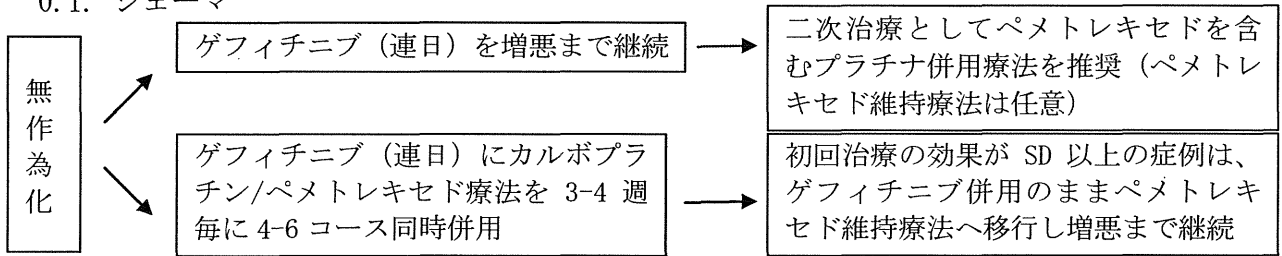
目次

0. 概要	4
0.1. シェーマ	4
0.2. 目的	4
0.3. 症例の登録規準	4
0.4. <i>EGFR</i> 遺伝子変異の同定方法	5
0.5. 治療方法	5
0.6. 予定登録数と登録期間	5
1. 背景	6
2. 目的	7
3. 薬剤情報	7
3.1. Gefitinib	7
3.2. Carboplatin	8
3.3. Pemetrexed	8
4. 本試験で用いる病期分類基準	9
5. 症例の登録規準	11
5.1. 選択規準	11
5.2. 除外規準	11
6. <i>EGFR</i>遺伝子変異の同定方法	12
6.1. 非小細胞肺癌未診断で細胞検体提出の場合	12
6.2. 非小細胞肺癌既診断でパラフィン切片提出の場合	13
7. 症例の登録	13
8. 試験方法	14
8.1. 治療前の検査	14
8.2. 投薬方法	14
8.3. 併用療法	15
8.4. 副作用対策	15
8.5. 次コース投与開始基準および減量基準	16
8.6. 支持療法	18
9. 試験治療の終了（中止）基準	18
10. 後治療	19
11. 評価	19
11.1. 検査スケジュール	19
11.2. 奏効率（Response rate）	20
11.3. 無増悪生存期間（PFS）	21
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	21
11.5. 全生存期間（OS）	21
11.6. QOL評価	21
11.7. 有害事象	21
12. 統計学的事項	22
12.1. 症例の取り扱いと解析対象集団	22
12.2. 解析の目的（主たる仮説）	22
12.3. 主要評価項目の解析	22
12.4. 副次評価項目の解析	22
12.5. 有意水準および解析ソフトウェア	22
12.6. 中間モニタリングおよび中間解析	22

12.7. 目標症例数と設定根拠.....	23
12.8. データマネジメント.....	23
13. 実施期間.....	23
14. 有害事象の評価・報告.....	24
14.1. 有害事象の定義.....	24
14.2. 評価方法.....	24
14.3. 重篤な有害事象の報告手順.....	24
14.4. 重篤な有害事象の対応手順.....	25
15. 症例記録用紙.....	26
16. データモニタリング.....	26
17. 試験を遂行する上で重要な事柄.....	26
17.1. 個人の人権への対策.....	26
17.2. 被験者の同意.....	27
18. 試験実施計画書の遵守.....	27
19. 試験全体の中止.....	27
20. 試験の安全性の確保.....	27
20.1. 担当医と施設責任者の責務.....	27
20.2. 試験総括医師／事務局の責務.....	27
20.3. 効果安全性評価委員会の責務.....	28
21. 成績の公表.....	28
22. 試験組織.....	28
22.1. 試験総括医師.....	28
22.2. 009 試験分担医師.....	28
22.3. 試験調整アドバイザー.....	28
22.4. 効果・安全性評価委員.....	28
22.5. 生物統計アドバイザー.....	29
22.6. 試験事務局.....	29
22.7. 登録センター.....	29
22.8. PNA-LNA PCR clamp法検査者および管理者.....	29
22.9. 試験候補施設（注）.....	29
23. 文 献.....	32
24. 付録・添付資料	
付録 A-1 説明文書—肺癌の患者さんへの説明文	
付録 A-2 同意書	
付録 B 第Ⅲ相試験施設匿名化連結表	
付録 C 症例登録票	
付録 D 割付結果報告書	
付録 E 症例記録用紙	
付録 F 重篤な有害事象に関する報告書	
付録 G 重篤な有害事象に関する勧告書	
付録 H 重篤な有害事象発生時の対応・報告フローチャート	
付録 I ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）	
付録 J 臨床研究の倫理指針	
付録 K 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）	
付録 L QOL 調査票	

0. 概要

0.1. シェーマ



事前調整因子：性別、新臨床病期（2009年UICC改定版）（IIIB期/IV期/術後再発）
EGFR 遺伝子変異の種類（Deletion/L858R/その他）、喫煙歴（なし/あり）

0.2. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法の全生存期間を比較し、併用療法群の単独療法群に対する優越性を検証する。

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoint：無増悪生存期間（ゲフィチニブ単独群では二次治療後の増悪までの期間も調べる）、奏効率、QOL、安全性（有害事象）

0.3. 症例の登録規準 選択規準

- 1) 病理学的に非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）と診断された症例（術後再発例も可）
- 2) 病期 IIIB, IV 期、術後再発で根治的放射線治療や手術療法の適応がない症例（同側肺葉内転移（T4）を有する IIIA 期症例も可）
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される *EGFR* 活性型遺伝子変異（exon 19 deletions、L858R、L861Q、G719A、G719C、G719S）を有する症例
- 4) RECIST（version1.1）による測定可能病変を有する症例（腫瘍の長径が 10mm 以上もしくは腫大リンパ節の短径が 15mm 以上）
- 5) 化学療法歴のない症例（術前・術後補助療法施行例では、治療終了から半年以上経過していれば登録可、胸膜癒着目的の胸腔内 OK-432 投与からは 2 週間以上経過していれば可）
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) Performance Status (ECOG) 0-1
- 8) 骨髄、肝、腎機能正常例（下記の数値を満たしている症例）

好中球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
血小板	$\geq 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 9.0 \text{ g/dl}$
AST、ALT	\leq 各施設の正常値上限の 2 倍
血清総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
クレアチニンおよび Ccr	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ かつ Ccr $\geq 45 \text{ mL/min}$ （計算値または実測値）
PaO ₂ または SpO ₂	$\geq 60 \text{ Torr}$ または 95%

- 9) 3 カ月以上生存が期待される症例
- 10) 文書同意の得られた症例

除外規準

- 1) CT 画像から間質性肺炎または肺線維症が臨床的に問題と判断される症例
- 2) ゲフィチニブに感受性がないと予想される *EGFR* 耐性遺伝子変異 (T790M) を有する症例
- 3) 術前・術後補助療法としてゲフィチニブかペメトレキセドが用いられた症例
- 4) 症状のある脳転移を有する症例 (放射線治療後に症状が消失した場合は登録可)
- 5) 原発巣に対する放射線治療を受けた症例 (脳転移、骨転移に対する姑息照射は併用可)
- 6) 重篤な合併症 (コントロール不良の心・肺・肝・腎疾患、糖尿病など) を有している症例
- 7) HBs 抗原陽性か、HBc 抗体または HBs 抗体陽性で HB ウィルス DNA が検出感度以上の症例
※付録 K「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」を参照
- 8) 著明な吸収不良症候群、消化管機能に影響のある疾患 (胃全摘後、胃、十二指腸潰瘍、活動性の炎症性腸疾患など) を有する症例
- 9) ステロイド (外用、吸入を除く) または免疫抑制剤を使用中又は中止後 2 週間以内の症例
- 10) 排液を要する体液貯留を有する症例 (ドレナージ後、症状が安定している場合は登録可)
- 11) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性 (意志) のある女性、又は避妊の意志のない男性
- 12) 上記以外に、ゲフィチニブ、カルボプラチン、ペメトレキセドの投与に際して、禁忌と判断される症例
- 13) 活動性のある重複癌を有する症例 (ただし、粘膜内癌または根治的治療後 5 年以上再発を認めない場合は登録可とする)
- 14) その他、担当医師が不相当と判断した症例

0.4. *EGFR* 遺伝子変異の同定方法

EGFR 遺伝子変異は PNA-LNA PCR clamp 法などの高感度法で同定する (検査の種類は問わない)。

0.5. 治療方法

◆ゲフィチニブ単独療法

ゲフィチニブは毎朝ほぼ同じ時刻に 1 錠 (250mg/日) を連日内服し、休薬または中止規準に合致するまで継続する。原則として入院で導入し外来治療に移行する。

◆ゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法

ゲフィチニブの投与法は単独療法と同じ。

加えて、カルボプラチン (AUC 5.0) /ペメトレキセド (500 mg/m²) 療法 (3-4 週間隔) を 4-6 コース併用する。その間、明らかな増悪その他の中止基準に合致しなければ、ペメトレキセド単剤 (500 mg/m²) による維持療法へ移行し、明らかな増悪その他の中止基準に合致するまで繰り返す (ゲフィチニブはペメトレキセド維持療法期間中も併用する)。

※両群において、治療前と治療開始後 8 週間 (毎週)、および半年毎に QOL 調査を実施する。

0.6. 予定登録数と登録期間

予定登録数 340 例 (各群 170 例)

※途中、各群 40 例までの PFS を比較し、単独療法群に対する併用療法群のハザード比が 0.70 以下となる可能性が極めて低い (5%以下) と判断された場合には本試験を早期中止する。

予定登録期間 2011 年 10 月～2015 年 9 月予定 (4 年間)

追跡調査期間 登録終了後 3.5 年間