

の長に報告する。

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

(5) 最終報告後の対応

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

15. 症例記録用紙

担当医は、各症例における初回治療（維持療法を含む）の後の初めて増悪が明らかになった段階で、症例記録用紙（付録 E）を当該施設にてプリントアウトし、内容に不備がないよう記載したうえで所定の封筒に入れ、ヤマト運輸の着払い伝票にて試験事務局（東北大学病院呼吸器内科）まで送付する。

NEJ009 試験事務局：東北大学病院 呼吸器内科
 住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
 電話：022-717-8539 FAX：022-717-8549
 E-mail（井上 彰）：akinoue@idac.tohoku.ac.jp

試験事務局は、集まった症例記録用紙をメディカル統計株式会社へ送付する。

なお、二次治療以降の情報や生存に関する追跡調査用紙は、必要に応じて試験事務局から各施設へ周知のうえ、上記と同様の方式にて回収する。

16. データモニタリング

データ管理責任者が適宜データについての中央モニタリングを行う。

17. 試験を遂行する上で重要な事柄

17.1. 個人の人権への対策

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

登録患者の氏名は参加施設から試験事務局へ知らせることはない。登録患者の同意や照合は、登録時に発行される患者番号を用いておこなわれ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報が試験事務局のデータベースに登録されることはない。

本研究における EGFR 遺伝子異常の検索は、患者の肺癌治療によって有用な情報となる可能性が高い。このように新たな臨床検査として位置づけられる可能性のある検査であるため、患者プライバシー保護よりも資料の取り違えによる患者取り違えなどの可能性を最小限にすることが患者利益になると判断し、あえて匿名化連結表を試験施設代表者（下述組織参照）の管理を許容することにした。これは、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」の、『6 研究を行う機関の長の責務（34）に記載のある、「…ただし、次に掲げる要件のすべてを満たしている場合には匿名化せずに試料等を提供することができる。ア 提供者又は代諾者等が、匿名化を行わずに外部の機関又は試料等の提供が行われる機関における研究部門に提供することに同意していること。イ 倫理審査委員会の承認を受け、研究を行う機関の長が許可した研究計画書において、匿名化を行わずに、外部の機関又は試料等の提供が行われる機関における研究部門に提供することが認められてこと。』を参考としている。もちろん、施設外（登録センターや埼玉医科大学など）では個人を特定できない。また、学術な発表には患者個人としてのデータでなくグループの数値データとして発表する。

17.2. 被験者の同意

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

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

18. 試験実施計画書の遵守

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

19. 試験全体の中止

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

20. 試験の安全性の確保

20.1. 担当医と施設責任者の責務

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

20.2. 試験総括医師／事務局の責務

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

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

20.3. 効果安全性評価委員会の責務

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

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

21. 成績の公表

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

22. 試験組織

22.1. 試験総括医師

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

22.2. 009 試験分担医師

KKR札幌医療センター	腫瘍内科	磯部 宏
NTT東日本関東病院	呼吸器科	臼井 一裕
北海道大学	第一内科	大泉 聡史
北海道大学	腫瘍内科	木下 一郎
日本医科大学付属病院	呼吸器内科	弦間 昭彦
埼玉医科大学国際医療センター	呼吸器内科	小林 国彦
弘前大学	腫瘍内科	西條 康夫
埼玉医科大学	呼吸器内科	萩原 弘一
北海道社会保険病院	呼吸器内科	原田 敏之
旭川医療センター	呼吸器内科	藤田 結花
宮城県立がんセンター	呼吸器科	前門戸 任
群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一
岩手県立中央病院	呼吸器科	守 義明
新潟大学医歯学総合病院	第二内科	吉澤 弘久
獨協医科大学	呼吸器・アレルギー内科	石井 芳樹

22.3. 試験調整アドバイザー

みやぎ県南中核病院	貫和 敏博
財団法人結核予防会 複十字病院	工藤 翔二
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	栗原 稔

22.4. 効果・安全性評価委員

千葉大学	総合安全衛生管理機構	長尾 啓一
たんぼぼクリニック		中井 祐之
山形大学	腫瘍内科	吉岡 孝志

22.5. 生物統計アドバイザー

横浜市立大学大学院医学研究科
臨床統計学・疫学分野

森田 智視

22.6. 試験事務局

東北大学病院

呼吸器内科

井上 彰、佐々木 暖子

22.7. 登録センター

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

22.8. PNA-LNA PCR clamp法検査者および管理者

埼玉医科大学

呼吸器内科

萩原 弘一*

埼玉医科大学

呼吸器内科

田中 知明

埼玉医科大学

呼吸器内科

宮澤 仁志

22.9. 試験候補施設（注）

施設名	診療科名	施設責任者
北海道リージョン		
北海道大学病院	第一内科	大泉 聡史
北海道大学病院	腫瘍内科	木下 一郎
KKR 札幌医療センター	腫瘍内科	磯部 宏、小島 哲弥
北海道がんセンター	呼吸器内科	原田 真雄
市立札幌病院	呼吸器内科	秋江 研志
旭川医療センター	呼吸器内科	藤田 結花
市立旭川病院	内科（呼吸器）	岡本 佳裕
旭川医科大学病院	呼吸器センター	大崎 能伸
北海道社会保険病院	呼吸器内科	原田 敏之
東広島医療センター	呼吸器科	村上 功
札幌医科大学	内科学第三講座	猪股 慎一郎
手稲溪仁会病院	呼吸器科	小場 弘之
帯広厚生病院	第一内科	山本 真
北海道医療センター	呼吸器内科	小倉 滋明
東北リージョン		
弘前大学医学部附属病院	腫瘍内科	西條 康夫
弘前大学医学部附属病院	呼吸器内科	林 彰仁
青森市民病院	第二内科	長谷川 幸浩
岩手医科大学附属病院	呼吸器・アレルギー・膠原病 内科	似内 郊雄
岩手県立中央病院	呼吸器科	守 義明
岩手県立胆沢病院	呼吸器科	鈴木 俊郎
山形県立中央病院	内科	日野 俊彦
東北大学病院	呼吸器内科	井上 彰
仙台厚生病院	呼吸器内科	菅原 俊一
仙石病院	内科	神部 眞理子
宮城県立がんセンター	呼吸器科	前門戸 任

仙台医療センター	呼吸器科	三木 祐
東北厚生年金病院	腫瘍内科	森川 直人
坂総合病院	呼吸器科	渡辺 洋
気仙沼市立病院	呼吸器科	沖永 壮治
仙台赤十字病院	呼吸器内科	三木 誠
茨城県立中央病院	呼吸器内科	鎬木 孝之
石巻赤十字病院	呼吸器外科	鈴木 聡
福島県立会津総合病院	内科	新妻 一直
秋田赤十字病院	呼吸器科	黒川 博一
太田西ノ内病院	呼吸器科	松浦 圭文
三友堂病院	内科	池田 英樹
弘前中央病院	呼吸器科	奥寺 光一
関東1リージョン		
埼玉医科大学国際医療センター	呼吸器内科	小林 国彦、村山 芳武
埼玉医科大学病院	呼吸器内科	萩原 弘一
埼玉県立循環器・呼吸器病センター	呼吸器内科	杉田 裕
NTT 東日本関東病院	呼吸器科	臼井 一裕
東京通信病院	呼吸器内科	久田 哲哉、原 啓
慶応義塾大学病院	呼吸器内科	副島 研造、猶木 克彦
国立病院機構 災害医療センター	呼吸器内科	上村 光弘、濱元 陽一郎
群馬大学医学部附属病院	呼吸器・アレルギー内科 (1)	砂長 則明
群馬大学医学部附属病院	呼吸器・アレルギー内科 (2)	前野 敏孝
東邦大学医療センター大森病院	呼吸器内科	本間 栄、磯部 和順
神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器科	小倉 高志、加藤 晃史
群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一
島根大学	呼吸器・化学療法内科	磯部 威、須谷 顕尚
獨協医科大学	呼吸器・アレルギー内科	石井 芳樹
自治医科大学附属病院	呼吸器内科	山沢 英明
春日部市立病院	内科	木曾原 朗
足利赤十字病院	呼吸器内科	亀山 洋樹
大田原赤十字病院	呼吸器内科	阿久津 郁夫
国立病院機構 宇都宮病院	内科	沼尾 利郎
済生会宇都宮病院	呼吸器内科	黄 英文
佐野厚生総合病院	呼吸器内科	井上 卓
自治医科大学付属さいたま医療センター	呼吸器科	小山 信一郎
総合南東北病院	呼吸器内科	山口 文平
獨協医科大学日光医療センター	膠原病・アレルギー内科	戸田 正夫
関東2リージョン		
日本医科大学付属病院	呼吸器内科	弦間 昭彦、小齊平聖治
埼玉医科大学総合医療センター	呼吸器内科	植松 和嗣、森山 岳
埼玉県立がんセンター	呼吸器内科	酒井 洋
慈山会医学研究所附属坪井病院	内科	安藤 真弘
大原総合病院	内科	高瀬 裕子

聖路加国際病院	呼吸器内科	西村 直樹
順天堂大学医学部附属順天堂医院	呼吸器内科	高橋 和久、小山 良
日本医科大学付属千葉北総病院	呼吸器内科	日野 光紀
日本医科大学付属多摩永山病院	呼吸器・腫瘍内科	宮 敏路
結核予防会 複十字病院	呼吸器内科	吉森 浩三
国立病院機構茨城東病院	呼吸器内科	林原 賢治
がん・感染症センター都立駒込病院	呼吸器内科	渋谷 昌彦、細見 幸生
横浜労災病院	呼吸器内科	森川 哲行
三井記念病院	呼吸器外科	池田 晋悟
亀田総合病院	呼吸器内科	三沢 昌史
順天堂浦安病院	呼吸器内科	富永 滋、佐々木 信一
磐田市立総合病院	呼吸器内科	安田 和雄
東邦大学医療センター佐倉病院	外科	長島 誠
栃木県立がんセンター	呼吸器内科	森 清志
博慈会記念総合病院	呼吸器科	竹中 圭
東京慈恵会医科大学附属青戸病院	呼吸器内科	児島 章
横浜市立市民病院	呼吸器内科	岡本 浩明、下川 恒生
東京医科大学病院	呼吸器・甲状腺外科	池田 徳彦
虎の門病院	呼吸器センター内科	岸 一馬
千葉大学医学部附属病院	臨床腫瘍部	滝口 裕一
日本海リージョン		
新潟大学医歯学総合病院	生命科学医療センター/ 第二内科	吉澤 弘久、田中 純太
富山市民病院	呼吸器内科	石浦 嘉久
石川県立中央病院	呼吸器内科	出村 芳樹
長岡赤十字病院	呼吸器内科	佐藤 和弘
新潟県立中央病院	呼吸器内科	小林 理
新潟市民病院	呼吸器科	伊藤 和彦
信州大学医学部附属病院	呼吸器・感染症内科	小泉 知展
新潟県立新発田病院	内科	牧野 真人
長岡中央総合病院	呼吸器内科	岩島 明
新潟労災病院	呼吸器外科	岩田 輝男
済生会新潟第二病院	呼吸器内科	寺田 正樹、河辺 昌哲
福井赤十字病院	呼吸器科	赤井 雅也

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

23. 文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-39, 2004
- 2) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 304: 1497-500, 2004
- 3) Nagai Y, Miyazawa H, Huqun, et al. Genetic Heterogeneity of the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines Revealed by a Rapid and Sensitive Detection System, the Peptide Nucleic Acid-Locked Nucleic Acid PCR Clamp. *Cancer Res* 65: 7276-82, 2005
- 4) Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective Phase II study of Gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 24: 3340-3346, 2006
- 5) Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 95: 1483-1489, 2006
- 6) Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 95: 998-1004, 2006
- 7) Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 98: 907-14, 2008
- 8) Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 56: 383-389, 2007
- 9) Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2: 22-28, 2007
- 10) Sugio K, Uramoto H, Onitsuka T, et al. Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Lung Cancer* 64: 314-8, 2009
- 11) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. *Clin Cancer Res* 15: 4493-8, 2009
- 12) Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-57, 2009
- 13) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362: 2380-8, 2010
- 14) Yoshizawa H, Kobayashi K, Inoue A, et al. QOL analysis from NEJ002 study comparing gefitinib to chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *ESMO 2010*

- 15) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 121-8, 2010
- 16) Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.
- 17) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-84, 2004
- 18) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785-94, 2004
- 19) Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 5892-9, 2005
- 20) Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25: 1545-1552, 2007
- 21) Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 23: 5900-9, 2005
- 22) Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase 3 trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (PTX) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *ASCO*, 2011

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

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 貫和 敏博 東北大学大学院医学系研究科 名誉教授

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。

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。

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。

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. 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
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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
 7. **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.
 8. 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.
 9. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, **Nukiwa T**, Aburatani H, Yamamoto M, Motohashi H. Nr2f2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. **Cancer Cell.** 22(1) : 66-79. 2012.
 10. 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.
 11. Satoh H, Saito R, Hisata S, Shiihara J, Taniuchi S, Nakamura Y, **Nukiwa T**, Ebina 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.
- ### 2. 学会発表
- 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

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 萩原 弘一 埼玉医科大学 教授

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は、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。

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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 2012 Jul 9.
2. 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*. 2012 Mar 15 ; 118(6) : 1599-606.
3. 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.
4. 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.
5. 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*. 2012 Oct 15 ; 18(20) : 5682-9.
6. 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*. 2012 ; 82(6) : 341-6.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. **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.
11. 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.
12. 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.

2. 学会発表

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

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 小林 国彦 埼玉医科大学国際医療センター 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。

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。

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。

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-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Annals of Oncology* 24 : 54-59, 2013.
2. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, **Kobayashi K**, Harada M, Okinaga S, Morikawa M, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudo S, Hagiwara K, Nukiwa N, Gemma A. First-line gefitinib in patients aged 75 or more with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations; NEJ 003 study. *J Thorac Oncol.* 7 (9) : 1417-22, 2012.
3. **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. [Epub ahead of print]
4. 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 Sci.* 2012 Dec 13. doi : 10.1111/cas.12081. [Epub ahead of print]
5. 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 ; Kanto Respiratory Disease

Study Group. Phase I/II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (KRS G-0601). *Br J Cancer.* 2012 ; 107(9) : 1474-80.

6. 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.* 2012 ; 17(6) : 863-70.
7. 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.
8. 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.
9. **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.

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)

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 |

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 弦間 昭彦 日本医科大学医学研究科 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、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。

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。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, Arai T, Mieno MN, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, **Gemma A**, Kida K. Association between genetic variations in surfactant protein d and emphysema, interstitial pneumonia, and lung cancer in a Japanese population. *COPD*. 9(4) : 409-16. 2012.
2. 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.
3. 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*. 2012 ; 17(6) : 863-70. 2012.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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(9) : 1417-22. 2012.
8. 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 ; North-East Japan Study Group ; ALK Lung Cancer Study Group. A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 18(20) : 5682-9. 2012 .
9. 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 ; North-East Japan Study Group. 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(1) : 54-9. 2012 .
10. Yoshimura A, Noro R, Miyanaga A, Mizutani H, Kosaihiira S, Minegishi Y, Seike M, Hino M, Ando M, Nomura K, Okano T, Kobayashi K, **Gemma A** ; East Japan Chesters Group. Combination chemotherapy of alternating etoposide and carboplatin with weekly administration of irinotecan and cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer. *Anticancer Res*. 32(10) : 4473-8.2012.
11. Saito Y, **Gemma A**. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol*. 17(6) : 534-41. 2012 .
12. **Gemma A**. Drug-induced interstitial lung disease (DILD) in molecular targeted therapy. *Int J Clin Oncol*. 17(6) : 533.2012.
13. Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S,

Nishijima N, Sugano T, Toyokawa M, Miwa K, Kosaihiira 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.

14. 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.

2. 学会発表

1. 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(TCOG0701). Nobuyuki 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7515
2. 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

3. 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
4. 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): NJLCG0801. 2012 Asco Annual Meeting Proceedings.7565

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 |

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 西條 康夫 新潟大学大学院医歯学総合研究科 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、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。

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。

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。

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-Naïve Non-Small Cell Lung Cancer with Sensitive EGFR Gene Mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 24 : 54-9, 2013.
2. 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.
3. 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
4. Takahata T, Itoh J, Satoh T, Ishiguro A, Matsu-moto 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
5. 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

6. 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.
7. 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 39(8) : 1183-1186, 2012
8. **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

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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 ～化学療法プロトコール標準化の試み～ 第 10 回 日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪、2012
4. 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