

## 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 大泉 聡史 北海道大学医学部 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。

#### 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. 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
2. 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.
3. 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.
4. **Oizumi S**, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Oinaga 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(6) : 863-870, 2012.
5. Mizugaki H, Sakakibara-Konishi J, Ikezawa Y, Kikuchi J, Kikuchi E, **Oizumi S**, Dang TP, Nishimura M.  $\gamma$ -secretase Inhibitor Enhances Antitumor Effect of Radiation in Notch Expressing Lung Cancer. *Br J Cancer* 106(12) : 1953-1959, 2012.
6. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, **Oizumi S**, Tanaka T, Isobe H, Kudo S, Hagiwara K, Nukiwa T, 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) : 1417-1422, 2012.
7. 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.
8. 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.
9. 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 ; for the North-East Japan Study Group and the 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) : 5682-5689, 2012.
10. 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, and Nukiwa T, for the 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) : 54-59, 2013.
11. 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, Isobe 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* in press

## 2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. Satoshi Oizumi, Jun Konishi-Sakakibara, Akira Inoue, Kunihiko Kobayashi, Akihiko Gemma, Hirohisa Yoshizawa, Hiroshi Isobe, 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
5. 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

## 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 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、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. 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.
2. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A et al. 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 : 863-70.
3. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M. et al. 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). *Annals of Oncology* 2012 ; 1 : 54-59.
4. 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.
5. Baba J, Watanabe S, Yoshizawa H. et al. Depletion of radio-resistant regulatory T cells enhances antitumor immunity during recovery from lymphopenia. *Blood* 2012 ; 12 : 2417-27.

### 2. 学会発表

2012 ESMO Congress

1. 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
2. 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 cancer stem cell-like properties
3. 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 dexamethasone (DEX)

第 10 回臨床腫瘍学会学術総会

4. 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
5. Oizumi S et al. Randomized phase II study of concurrent gefitinib plus chemotherapy versus alteration of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non small cell lung cancer with sensitive EGFR-mutations : NEJ 005/TCOG 0902 Trials in progress

第 33 回臨床薬理学会学術総会

6. 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

## 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 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、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. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, **Isobe H**, Harada H, Kinoshita I, Okinaga S, Kata 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. *The Oncologist* 2012 ; 17 : 863-870.
2. 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. 学会発表

1. 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 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 回日本呼吸器学会学術講演会 2012.4.22 神戸

2. Katakami N, Gemma A, Sakai H, Kubota K, Nishio M, Inoue A, Okamoto H, **Isobe H**, Kunitoh H, Takiguchi Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Ohmatsu H, Sugawara S, Minato K, Fukuda M, Yokoyama A, Takeuchi M, Michimae H, Kudoh S. Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701). 2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. 2012.5.17
3. 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 2012.6.26 大阪
4. 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 2012.6.27 大阪

## 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



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、特に第 II 相試験について統計的側面から評価を行った。

#### 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。臨床試験は大きく第 I 相、第 II 相、第 III 相の 3 つの相に分けて段階的に実施される。とくに第 II 相の段階では、どういった治療法を開発するのかというコンセプトの証明を行うことが多い。試験の目的や臨床的リクエストに対応した試験デザインが開発され、実際に用いられてきている。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とくに第 II 相試験について統計的側面から評価を行った。

#### B. 研究方法

最初に基本的な第 II 相試験デザインをまとめる。最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるものについて詳しくまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザ

インを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定した。

#### C. 研究結果

癌治療薬剤の第 II 相試験は、一般的に試験治療群一群を評価する、いわゆる“単アーム”の形で実施されることが多い。第 I 相用量探索試験で設定された投与量における薬剤の有効性を調べるのが第 II 相試験の主目的である。有効性は、主に抗腫瘍効果で評価され、何例中何例に腫瘍縮小効果があったかという奏効率を計算する。

第 II 相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）、より良い治療法を選択して第 III 相試験への移行を評価するための“ランダム化第 II 相試験” [1,2] がよく用いられるようになってきている。単アーム試験を繰り返すことでは妥当な比較ができず、ランダム化に基づく妥当な評価が重要になってきている。実施施設や地域を変えていくつもの新治療法の単アーム試験を繰り返した場合、たとえ試験への患者登録適格基準を同一にそろえたとして

も医療スタッフの違いや患者の重症度分布が試験間で異なってくる可能性がある。そのため治療法間の比較可能性を担保することは難しくなるのである。Lee & Feng (2005) [2] は、1986年から2002年までに Journal of Clinical Oncology や Cancer など癌領域のメジャージャーナルに発表された論文のうち、ランダム化第II相試験デザインを採用した266論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く(73%)、腫瘍増大までの時間を評価した試験も5%ほどであった。集積症例数は、7割の試験で30例~100例の規模であった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるようになってきた。Zhouら(2008)[3]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ(適応的)ランダム化第II相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする(重みを大きくする)ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んでいる。試験の対象は臨床病期IV期の非小細胞肺癌患者であり、主要評価項目は8週後の無増悪生存割合である。4つの治療群、群1: Tarceva、群2: 新規薬剤A、群3: 新規薬剤B、群4: Tarceva+Targretinを比較することが目的である。EGFR、K-ras、B-raf、VEGF、VEGFR、RXRs、cyclinD1の情報をもとに次のような5つのグループを構成し、アダプティブランダム割付を実施する。ある患者が試験に登録された時、下

のグループ1→5の順に、該当したグループに分類する。

1: EGFR (+)、2: K-ras (+) and/or B-raf (+)、3: VEGF (+) and/or VEGFR (+)、4: RXRs (+) and/or cyclinD1 (+)、5: 何れも (-)

試験途中のある時点でデータ解析を行い、グループ1に属する患者に対する8週後無増悪生存割合が群1~4でそれぞれ60%、30%、20%、5%と推定されたとする。Zhouらの方法を用いると、次に登録されてきた患者がグループ1に属していた場合の各群に割り付けられる重みはそれぞれ群1~4で0.50、0.25、0.17、0.08と計算される。すなわち50%の確率で群1に割り付けられ、群4に割り付けられる確率は8%と小さいものになる。これらの手順を繰り返すことにより、限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となる。今後、このようなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

#### D. 考察

第II相試験は次の第III相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第III相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第III相試験の成功確率を高めるためのより優れた第II相試験デザイン開発が望まれる。

#### E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第II相試験デザインの検討は重要である。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

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 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

#### [参考文献リスト]

1. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Random-

ized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69: 1375-1381.

2. Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4450-4457.
3. Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials.* 5, 181-93, 2008.

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、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. 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. *Br J Cancer*. 107(10) : 1745-53, 2012.
2. 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; for the North-East Japan Study Group and the 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) : 5682-5689, 2012.
3. **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.
4. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, **Maemondo M**, Sugawara S, Yoshizawa H, Isobe H, Harada H, Kinoshita I, Okinaga S, Kata 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. *The Oncologist* 17 : 863-870, 2012.
5. 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. 学会発表

1. 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. (Ababstract #7086) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.
2. Narumi S, Inoue A, Morikawa N, Minegishi Y, **Maemondo M**, Okinaga S, Kobayashi K, Harada T, Hagiwara K, Nukita T, Genma 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.
3. 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, Genma 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) : NJLCG 0801. (Abstract #7565) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.
4. **Maemondo M**; : 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 ESMO Astria, SEP 28-OCT 2, 2012.
5. Ishii Y, **Maemondo M**, Okudera K, Takamura

K, Demura Y, Kobatani K, Morikawa N, Genma A, Ishimoto O, Harada M, Miura S, Fujita Y, Usui K, Saijo Y, North East Japan. : A phase II study of erlotinib monotherapy in patients with previously treated advanced non-small cell lungcancer (NSCLC) without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: NEJ006/TCOG0903. (Abstract #7561) 48th ASCO Annual Meeting, CHICAGO, JUNE 1-5, 2012.

6. 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.

7. 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 NJLCG0801: 第 53 回日本肺癌学会総会. 岡山. 11.8-9 2012.

#### 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 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、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 なし

### 2. 学会発表

1. 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、斎藤龍生、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
2. 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
3. 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) 48<sup>th</sup> ASCO Annual Meeting 2012年6月1日～6月5日

4. 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 48<sup>th</sup> ASCO Annual Meeting 2012年6月1日～6月5日
5. 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 48<sup>th</sup> ASCO Annual Meeting 2012年6月1日～6月5日
6. 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

## 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 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、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。

321-324, 2013.

## E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

## 2. 学会発表

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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),

## 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 木下 一郎 北海道大学医学研究科 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。

**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 and 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 : 54-59, 2013.
2. Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Kikuchi J, Kikuchi E, Mizugaki H, **Kinoshita I**, Dosaka-Akita H and Nishimura M : Expression of bim, noxa, and puma in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 12 : 286, 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, Hagi-

wara K and 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 : 863-870, 2012.

4. Kikuchi J, Takashina T, **Kinoshita I**, Kikuchi E, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Marquez VE, Nishimura M and 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 : 138-143, 2012.

### 2. 学会発表

1. **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.

## 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 |