

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（分担）研究報告書

バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を  
検証するランダム化第 III 相比較試験

研究分担者 原田 敏之 北海道社会保険病院呼吸器センター 医長

研究要旨：進行非小細胞肺癌の治療成績向上を目的として、EGFR 阻害剤の有効性が特に期待できる EGFR 遺伝子変異陽性例を対象とした新たな治療法の有用性を第 III 相試験によって検証する。本年度は、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 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: 863-870, 2012.
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; for the North-East Japan Study Group. 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. 学会発表

1. **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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 峯岸裕司、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、白井一裕、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. P596. 2012.
8. 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**、白井一裕、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.
9. 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.
10. **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.
  11. 片上信行、安宅信二、今村文生、横山晶、湊浩一、**原田敏之**、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 53 回日本肺癌学会総会 . P681. 2012.
  12. **Toshiyuki Harada**, Kenichiro Ito, Kei Takamura, Eiki Kikuchi, Satoshi Oizumi, Tomoya Kuda, Shunichi Sugawara, Makoto Maemondo, Yuka Fujita, Ichiro Kinoshita, Akira Inoue, Fumihito Hommura, Yutaka Katsuura, Hirotsu 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. **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.
  16. 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.

#### 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 藤田 結花 国立病院機構旭川医療センター 内科医長

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。

## 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. 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.
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; North-East Japan Study Group. 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(1) 54-59, 2013.
3. 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.
4. 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. 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

2. 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.
3. 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.
4. **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.
5. **Fujita Y**, Kanazawa K, Ishida T, Fujiuchi S, Harada T, Harada M, Takamura K, Kinoshita I, Katsuura 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.
6. 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ビシン単剤療法の第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.
7. 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。

8. 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。
9. 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。

10. 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。

#### 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 守 義明 岩手県立中央病院 呼吸器センター長

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

なし

##### 2. 学会発表

1. 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.

#### 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 石井 芳樹 獨協医科大学 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

なし

### 2. 学会発表

1. 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.
2. 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 patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without EGFR gene mutation who have never/light smoking history: NEJ006/TCOG0903. American Society of Clinical Oncology Annual '12 Meeting, Chicago, Illinois, 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

## 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

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大泉聡史、 浦本秀隆、 前門戸任、 加藤晃史	肺癌の分子標的薬	福地義之 助ら	呼吸	レスピ レーショ ンリサー チファン デーショ ン	東京	2013	10-19

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<b><u>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.</u></b>	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(1)	54-9	2013
Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, <b><u>Inoue A, Ichinose Y, Kobayashi K, Takeda K, Kiura K, Nishio K, Seki Y, Ebisawa R, Shahidi M, Yamamoto N.</u></b>	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)	2013
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, <b><u>Inoue A, Geb-ski V, Yang JC.</u></b>	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)	2013
<b><u>Kobayashi K, Hagiwara K.</u></b>	Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC).	Target Oncol.		[Epub ahead of print]	2013
Kitamura K, Kubota K, Ando M, Takahashi S, Nishijima N, Sugano T, Toyokawa M, Miwa K, Kosai-hira S, Noro R, Mine-gishi Y, Seike M, Yoshimura A, <b><u>Gemma A.</u></b>	Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion.	Cancer Chemother Pharmacol.	71(2)	457-61	2013
小原さやか、 <b><u>臼井一裕</u></b>	GGN(ground glass nodule)の診断と治療	診断と治療	101(2)	321-324	2013
Kobayashi M, Miki Y, Ebina M, Abe K, Mori K, Narumi S, Suzuki T, Sato I, <b><u>Maemondo M, Endo C, Inoue A, Kumamoto H, Kondo T, Yamada-Okabe H, Nukiwa T, Sasano H.</u></b>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules as surrogate markers for EGFR inhibitor sensitivity in human lung adenocarcinoma.	Brit J Cancer	107	1745-53	2012

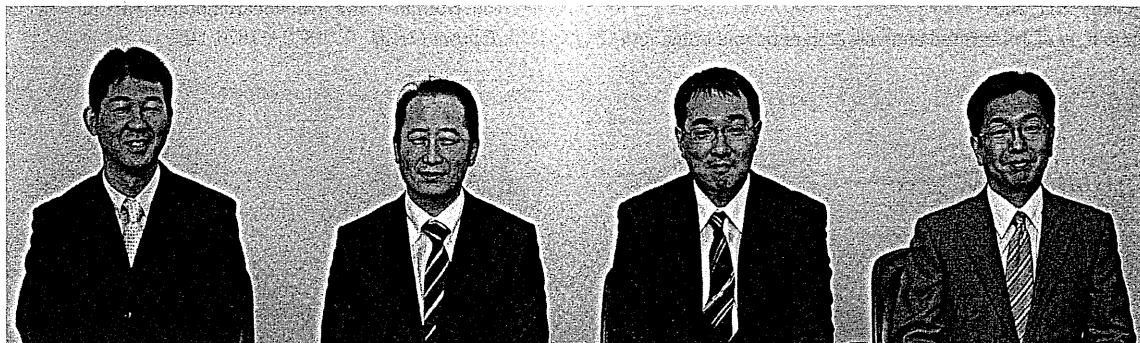
<b><u>Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M,</u></b> Sugawara S, <b><u>Yoshizawa H, Isobe H, Harada M, Kinoshita I, Okinaga S, Kato T, Harada T, Gemma A, Saijo Y,</u></b> Yokomizo Y, <b><u>Morita S, Hagiwara K, Nukiwa T.</u></b>	Quality of Life with Gefitinib in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer : Quality of Life Analysis of North East Japan Study Group 002 Trial.	Oncologist	17(6)	863-70	2012
<b><u>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.</u></b>	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)	1417-1422	2012
Soda M, Isobe K, <b><u>Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, Gemma A,</u></b> Yamashita Y, Ueno T, Takeuchi K, Choi YL, Miyazawa H, Tanaka T, <b><u>Hagiwara K,</u></b> 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
Mochizuki S, Nishimura N, <b><u>Inoue A,</u></b> Murakami K, <b><u>Nukiwa T,</u></b> 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
Goto K, Satouchi M, Ishii G, Nishio K, <b><u>Hagiwara K,</u></b> 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
Huqun, Ishikawa R, Zhang J, Miyazawa H, Goto Y, Shimizu Y, <b><u>Hagiwara K,</u></b> Koyama N.	Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer.	Cancer	118	1599-1606	2012
Kim ST, Jung HY, Sung JS, Jo UH, Tanaka T, <b><u>Hagiwara K,</u></b> 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		[Epub ahead of print]	2012
Yamada N, <b><u>Oizumi S,</u></b> Asahina H, Shinagawa N, Kikuchi E, Kikuchi J, Sakakibara-Konishi J, Tanaka T, <b><u>Kobayashi K, Hagiwara K,</u></b> 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

Hayashi H, Okamoto I, <b>Morita S</b> , Taguri M, Nakagawa K.	Postprogression survival and overall survival for chemotherapy of patients with advanced non-small cell lung cancer.	Annals of Oncology	23	1537-1541	2012
Miyanaga A, Honda K, Tsuta K, Masuda M, Yamaguchi U, Fujii G, Miyamoto A, Shinagawa S, Miura N, Tsuda H, Sakuma T, Asamura H, <b>Gemma A</b> , 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
Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyanaga A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, <b>Gemma A</b> .	Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway molecules.	Br J Cancer	106	867-75	2012
Mizugaki H, Sakakibara-Konishi J, Ikezawa Y, Kikuchi J, Kikuchi E, <b>Oizumi S</b> , Dang TP, Nishimura M.	$\gamma$ -secretase Inhibitor Enhances Antitumor Effect of Radiation in Notch Expressing Lung Cancer.	Br J Cancer	106(12)	1953-9	2012
<b>Harada T</b> , <b>Oizumi S</b> , Ito K, Takamura K, Kikuchi E, Kuda T, Sugawara S, Suzuki A, <b>Maemondo M</b> , <b>Fujita Y</b> , <b>Kinoshita I</b> , <b>Inoue A</b> , Hommura F, Katsuura Y, Dosaka-Akita H, <b>Isobe H</b> , 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)	2012
Komiyama K, <b>Kobayashi K</b> , 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
<b>Hagiwara K</b> , <b>Kobayashi K</b> .	Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer.	Cancer Science.		[Epub ahead of print]	2012
<b>Gemma A</b> .	Drug-induced interstitial lung disease (DILD) in molecular targeted therapy.	Int J Clin Oncol.	17(6)	533	2012

Saito Y, <b>Gemma A.</b>	Current status of DILD in molecular targeted therapies.	Int J Clin Oncol.	17(6)	534-541	2012
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
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
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
前門戸 任	進展型小細胞肺癌と再発例への治療ストラテジー	Medical Practice M.P.	29(6)	1024-1029	2012
前門戸 任	肺癌に対する抗血管新生療法	血管医学	13(1) 別刷	27-34	2012
前門戸 任	EGFR 遺伝子ステータスに応じた非小細胞肺癌に対する分子標的薬	最新医学トピックス	67(8) 別刷	129-133	2012
前門戸 任	非小細胞肺癌治療の効果判定と治療変更のタイミング	癌と化学療法	39 別刷	1316-1319	2012
Kikuchi J, Takashina T, <b>Kinoshita I</b> , Kikuchi E, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, <b>Oizumi S</b> , 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
Kawahara M, Kubo A, Komuta K, <b>Fujita Y</b> , 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.	Journal of Thoracic Oncology	7(12)	1845-1849	2012
小林哲, 井上尚, 葉山牧夫, 三好祐顕, <b>石井芳樹</b> , 千田雅之	胸椎転移切除後, ゲフィチニブにて長期奏効したが獲得耐性化したため手術を施行したIV期肺癌の1例	肺癌	52	32-38	2012

## 座談会

## 肺癌の分子標的薬



前門戸 任<sup>1)</sup>(司会)

浦本 秀隆<sup>2)</sup>

大泉 聡史<sup>3)</sup>

加藤 晃史<sup>4)</sup>

Round table talk : Molecular targeted therapy for lung cancer

- 1) 宮城県立がんセンター呼吸器科  
Makoto Maemondo  
Department of Respiratory Medicine, Miyagi Cancer Center,  
Miyagi 981-1293, Japan
- 2) 産業医科大学医学部第2外科  
Hidetaka Uramoto  
The Second Department of Surgery Medicine University of  
Occupational and Environmental Health, Fukuoka 807-8555,  
Japan
- 3) 北海道大学病院内科 I  
Satoshi Oizumi  
First Department of Medicine, Hokkaido University School of  
Medicine, Sapporo 060-8638, Japan
- 4) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科  
Terufumi Kato  
Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular  
and Respiratory Center, Kanagawa 236-0051, Japan

2012年10月24日開催

## 討論内容

分子標的薬の主な試験について  
EGFR-TKIの投与時期について  
効果が乏しい症例に対する対策  
新しい高感度法について  
耐性の機序について  
第2世代の薬剤について  
最近の試験データについて

**前門戸** お忙しいところお集まりいただき、ありがとうございます。本日は肺癌の分子標的薬のなかでも、やはり我々にとって一番の課題であるEGFR遺伝子変異とEGFR-TKI(チロシンキナーゼ阻害薬)に焦点を絞って討論を進めたいと思います。

まず私のほうから、EGFR遺伝子変異、あるいはTKIにおいてエポックメイキングとなった、日本を含んだ東アジアで行われたIPASS試験の概略について説明いたします。

## 分子標的薬の主な試験について

**前門戸** IPASS試験は、当初は1,217名の非喫煙肺腺癌患者さんを対象に、ゲフィチニブと頻用されているカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を無作為化し



て、主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)というデザインで行われました。

その結果、EGFR 遺伝子変異の有無が判明した方が437名(36%)おられ、そのなかで非常に興味深いデータが出ました。全体(1,217例)ではEGFR 遺伝子変異がある一定の割合で含まれる場合によくみられるPFSがクロスした形となりました(図1a)。

これを先程のEGFR 遺伝子型判明例で陽性群と陰性群に分けると、陽性例では想定通りゲフィチニブが非常によく効いたのですが、驚くべきことに陰性例では殆ど効果がありませんでした(図1b, c)。このような結果が出たことにより、EGFR 遺伝子変異をきちんと測定し治療を選択しなければならぬと多くの臨床医が認識するようになりました。

ただし、これらはあくまでサブグループ解析での結果です。やはりEGFR 遺伝子変異陽性の患者さんに限定した試験が必要でした。それが日本発のエビデンスにもつながっていきました。まずNEJ002試験について大泉先生から解説をお願いします。

**大泉** ただいま前門戸先生からお話がありました通り、IPASS試験のEGFR 遺伝子変異陽性例はサブグループ解析でした。

NEJグループでは、EGFR 遺伝子変異陽性例について、初回治療としてゲフィチニブ単剤と化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を比較検討して、PD(progressive disease)になったときにはクロスオーバーを推奨するというデザインの第Ⅲ相臨床試験(NEJ002試験)を行いました。その結果、ご存じだと思いますが、やはりPFSは、ゲフィチニブ群が10.8カ月、化学療法群は5.4カ月で、奏効率についてもゲフィチニブ73.7%、化学療法30.7%となり、EGFR 遺伝子変異陽性例での初回ゲフィチニブ治療の高い効果が証明されました。

しかしながら、初回化学療法群は、セカンドライン以降EGFR-TKIが実に98%と非常に高いクロスオーバー率で、OS(overall survival)は差がないという結果です。

**前門戸** 大泉先生、どうもありがとうございました。それでは、NEJ002試験と同時期に進められていたEGFR 遺伝子変異陽性患者さんに限定したWJTOG3405試験について、加藤先生、お願いします。

**加藤** 基本コンセプトはNEJ002と同じでしたが、当初は対象を術後再発患者に限定し、組織をきちんとみるという方針でした。最終的に未治療の進行癌も対象となりNEJ002と近い形になりました。対照群の治療はシスプラチン+ドセタキセルです。

2012年のASCOで発表された追加解析では、PFSが



前門戸 任先生

シスプラチン+ドセタキセル群で6.6カ月、ゲフィチニブ群で9.6カ月となり、この差はハザード比0.52と大きくゲフィチニブ群が勝っており、プラチナ併用化学療法に対するゲフィチニブの優位性を示すという同じ結論になりました。ただしこちらもOSは36カ月と39カ月で差はありませんでした。

このように両試験では対象患者の背景に若干差があり、レジメンも違いましたが、効果については同じ結果が出たと考えています。

**前門戸** WJTOG3405は、対象が術後再発であるかⅢB・Ⅳ期症例であるかが一番OSに影響するところなので、今後の術後補助化学療法の展開も含めての治療を考えると非常に重要な試験だと思います。NEJ002とは違ったエッセンスが盛り込まれているという気がします。

日本で行われたこの2つの試験はいずれもゲフィチニブを中心としたものでしたが、続いてエルロチニブに関する試験につきまして浦本先生、お願いします。

**浦本** まずOPTIMAL試験についてお話ししたいと思います。2011年のASCOで発表された中国のデータによると、化学療法未治療例でEGFR 遺伝子変異陽性のⅢB・Ⅳ期非小細胞肺癌165症例を、エルロチニブとカルボプラチンの4サイクルで比べています。

結果はエルロチニブ群でPFSが13.1カ月、対照群では4.6カ月でした。そして0.164と、驚異的なハザード比です。

もう1つはEURTAC試験です。スペインのグループを中心として、ⅢB・Ⅳ期でエクソン19欠失とエクソン21のL858R変異だけを174例集積しました。2010年の中間解析でも2011年の最新情報でもハザード比は0.37で、エルロチニブ群がカルボプラチン4サイクル群よりも

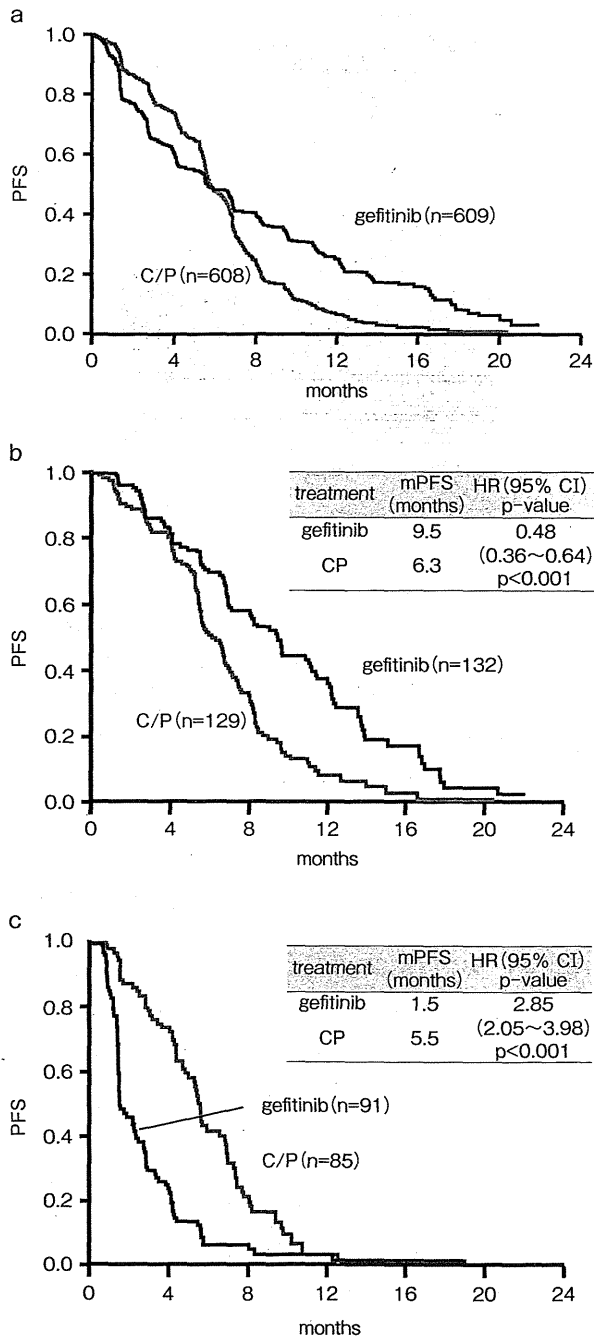


図1 無増悪生存期間(IPASS試験)

a: 全症例, b: EGFR 遺伝子変異陽性, c: EGFR 遺伝子変異陰性

よいという結果でした。以上より、日本人と同じように海外の症例でも EGFR 遺伝子変異陽性であれば EGFR-TKI のほうが化学療法よりも効果的であるというデータが再現されたと思います。

まとめますと、エルロチニブを使った OPTIMAL や EURTAC と、ゲフィチニブを使った WJTOG3405 と

NEJ002 を比較しますと、ハザード比はエルロチニブのほうがかなりよいですね。EURTAC の 0.37 と NEJ002 の 0.30 だけを見ると NEJ のほうがよいですが、エルロチニブのほうが有効性は少し高いのかもしれない。

前門戸 毒性に関してはいかがでしょうか。

浦本 毒性の面でいうと、エルロチニブに皮膚障害が高率に出っていますが、ゲフィチニブでは稀だと思います。

前門戸 現状では、ゲフィチニブとエルロチニブの効果は同等か、もしくはエルロチニブのほうが少しよい、また毒性の面ではエルロチニブのほうが少し高いかもしれないということですね。今後エルロチニブもファーストラインで使えるようになる可能性があると思いますが、使い分けが今後の課題ですね。

浦本 そうだと思います。

前門戸 どうもありがとうございました。この4つの試験の結果から、主要評価項目である PFS に関しては著しく改善し、奏効率もよい。ただし、いずれの試験も OS に関しては negative ということになっていきますが、クロスオーバーの問題があります。加藤先生いかがでしょうか。

加藤 EGFR-TKI として第2世代の afatinib (BIBW2992) を用いた LUX-lung3 試験の PFS が2012年の ASCO で発表され、やはりプラチナ併用化学療法に大きく勝っていました。現在も追跡中で OS の結果が待たれますが、afatinib はクロスオーバーできないため、シスプラチン+ペメトレキド群ではゲフィチニブやエルロチニブがセカンドラインで使われています。afatinib に大きなパワーがあれば OS に差が出る可能性があります。このデザインで有意差が出たとしても、afatinib だけが OS に影響する EGFR-TKI とはいえません。EGFR-TKI 単剤のファーストラインが OS を延長させることを証明することは難しいので、その理解のもとで戦略を考えていくしかありません。

前門戸 EGFR 遺伝子変異陽性の患者さんに EGFR-TKI が入らない試験を組むというのは倫理的に問題がありますが、サブグループ解析などはいかがのでしょうか。

浦本 OPTIMAL の2012年の ASCO のデータで、非常に生存率がよいのは EGFR-TKI を投与された症例ですね。試験後の解析ですが、生存曲線が下回っている症例はまったく EGFR-TKI が処方されていませんので、明らかに EGFR-TKI が OS を延ばしている印象はあります。

ただし、この結果だけで結論的なことはまだいえないと感じています。

もう1つ、高野利実先生が国立がん研究センターに在職された当時検討された、ゲフィチニブを承認前後で比べたレトロスペクティブな解析をみますと、明らかに OS が延

びていましたので、やはり EGFR-TKI が OS に寄与していることは間違いないと思います。

**前門戸** EGFR-TKI が入ると OS を延ばすというのは確かなようですが、それでは EGFR-TKI をどの段階で投与したらより効果があるのか、つまり投与時期については学会でも議論になっています。先生方にもお考えをうかがいたいのですが、大泉先生からお願いできますか。

## EGFR-TKI の投与時期について

**大泉** やはり EGFR-TKI はファーストラインで投与したほうが良いと考えています。

IPASS のサブグループ解析でも、変異陽性例に EGFR-TKI が投与されると、比較的短期間のうちに QOL が改善しています。

NEJ002 でもファーストラインの期間中、つまり 20 週目まで調べたところ、痛みと息切れ、日常活動などの QOL 項目はゲフィチニブ群のほうが有意に保たれていました。またやはり NEJ グループで行った PS 不良例における第 II 相臨床試験でも、変異陽性例は PS も改善するという結果が報告されています。

呼吸器腫瘍ではやはり胸水や腫瘍量が増えると呼吸困難感などの症状が起りやすいので、早い段階から腫瘍量をより減少させることが期待できる薬剤を使うことが重要と考えています。

NEJ002 試験では QOL 調査をセカンドラインまで行っていないことについてご意見をいただくことがあります。ファーストラインから腫瘍量を効果的に減らしながら PS や QOL を改善または維持してセカンドラインにつなげていくような治療をするべきだと考えています。

どうしても癌性髄膜炎などを起こす症例がありますし、セカンドラインからの EGFR-TKI 使用は絶対大丈夫という保証はありません。私はファーストラインを推奨している立場ですが、少なくとも両方のデータをきちんと患者さんに提示して決めていただくというスタンスが理想的ではないでしょうか。

**前門戸** 先生がおっしゃるように OS が変わらないのであれば、患者さんの利益として次に重要なのは QOL ということにもなりますし、セカンドラインへの移行率は試験であっても 7~8 割、つまり 2~3 割の方はセカンドラインに進めないという可能性を考慮して戦略を立てる必要があるかもしれないですね。

加藤先生はいかがでしょう。

**加藤** ゲフィチニブは治療開始してすぐに効果が出はじめるので QOL スコアの改善もよいですし、患者さんの日



浦本 秀隆先生

常生活に支障を来すような皮疹や悪心など消化器系副作用もかなり少ないです。ゲフィチニブを服用しながらでも、殆どの患者さんは罹患前の社会生活を継続できるという点でも総体としての有用性はやはり非常に大きいと思います。そのようなことがあつてか、ファーストかセカンドか、という論争をよそに、実際にはファーストラインでゲフィチニブが使われる場面がどんどん増えています。

一方、これが EGFR-TKI いずれもそうかという点、ESMO で今回発表されたわが国の初回エルロチニブ試験、あるいは afatinib 試験の日本人での解析をみると、皮膚障害を中心に、下痢などもかなり丁寧なマネジメントが必要になることが多く、ゲフィチニブと同等のレベルのケアでは難しいかもしれません。ゲフィチニブとその他の EGFR-TKI は、副作用マネジメントの点で、別のカテゴリーとして考える必要があると思います。

**前門戸** 本日は呼吸器外科医の立場から浦本先生にもお越しいただいています。手術を行いながら、内科の患者さんに化学療法や抗癌剤治療も行っていかなければならないという非常にご多忙な立場におられると思いますが、現状を含めてお話いただけますか。

**浦本** 投与の順番について申し上げますと、まず私はファーストライン派です。先程皆さんがおっしゃっていたように OS は変わらないかもしれませんが、EGFR 遺伝子変異のある患者さんにとってのキードラッグは TKI であるというのは間違いないと思っています。

現時点でのデータを見ると、QOL については明らかに TKI のほうがよいですし、一番忘れてはいけないこととして殆どの患者さんは外来に移行されますので、外来化学療法での利便性も考えると、TKI のほうがはるかに上だろうと考えます。

また奏効率が非常に高いことも重要な問題です。50%を超える反応率がセカンドラインでもあるということは驚異的です。

その結果が当然 QOL に結びついて、なおかつ PFS も延長するというと、逆に TKI を選ばない理由はないのではないかと思います。しかし、忘れてはいけないのは ILD (interstitial lung disease) です。以前と比べたらかなり改善されているという印象はありますが。

**前門戸** ありがとうございます。

ところでファーストラインでプラチナダブレットを選ぶ先生から、転移を起こしたため次の治療に行けない場合の対応についての質問をよく受けるのですが、加藤先生、いかがでしょうか。

**加藤** EGFR-TKI 初回治療で一番の問題点は脳転移です。当科でも再発の約 20% を占めています。

治療前の病巣が肺ですと、当然肺病変のフォローをしていきますので脳転移の発見が遅れてしまうのです。実際に、私も脳転移の症状が出てきてから進行が速く、次の治療が間に合わなかったという経験があります。今後 EGFR-TKI をより活用するためには、腫瘍マーカーの上昇などの異変があれば必ず脳のスクリーニングも行うことが必要な方策だと思います。

**前門戸** 我々の科でもやはり肺癌を扱ううえで最も大事なことの 1 つは脳転移をいかにマネージメントするかだと考えていますが、当科では 4 カ月に 1 回 MRI を撮ることを決めごとにしてしています。これを行うようになってから、ガンナイフで処置できるような初期の脳転移がみつかるようになりました。つまり局所治療で脳転移をマネージメントしながら、全身治療として EGFR-TKI を継続するようにしています。

ここで、もう 1 つの問題として、ファーストラインからゲフィチニブを入れてもまったく効果の出ない患者さんへの対応ということがあると思います。NEJ002 のデータでも 10% くらいは化学療法よりも効果がないと出ていますが、そのような患者さんに対してどのような対策をとられていますでしょうか。

### 効果が乏しい症例に対する対策

**大泉** ご指摘のようにやはり最初から効かない症例が課題の 1 つになっています。

その問題の克服の一助として、NEJ グループではファーストラインでの EGFR-TKI と化学療法の併用を検討しています。私が事務局を務めた無作為化第 II 相臨床試験 (NEJ005 試験) では変異陽性例を対象に、カルボプラチン

+ペメトレキセドとゲフィチニブを併用しています。その際 2 通りの投与スケジュールを設定して検討しています。

本年 (2012 年) 4 月に集積は終了して、今後順次解析していく予定です。また井上彰先生 (東北大学) が事務局をされている新たな第 III 相臨床試験 (009 試験) も既に開始しており、EGFR 遺伝子変異陽性例における現在の標準治療のゲフィチニブ単剤療法とゲフィチニブおよび化学療法 (カルボプラチン+ペメトレキセド) の併用療法を比較検討しています。

**前門戸** 試験全体の結果はまだ出ていないということですが、毒性の点から 3 剤になることを不安に思う方もおられると思います。そのあたりについてはどのようにお考えですか。

**大泉** 当然ながら主要評価項目の解析などはこれからになりますが、2011 年度時点で登録のあった症例について 005 試験のプロトコールに従って安全性を調査しました。やはり化学療法の追加によって好中球減少や血小板減少などの骨髄抑制がみられました。しかし ILD のような急送報告は想定外に頻度が増加しているということはありませんでした。

**前門戸** 比較的毒性のマネージメントは可能ということですね。他に海外の試験も含めて、ファーストラインでの試みというのがありますでしょうか。

**浦本** Tony Mok 氏が IMPRESS 試験でゲフィチニブをシスプラチン+ペメトレキセドに上乘せする検討をされていますね。

**前門戸** Tony Mok 氏といえば、FASTACT-2 試験も行われていると思いますが、そちらについての新たな情報はありますか。

**大泉** FASTACT-2 試験では、EGFR-TKI (エルロチニブ) および化学療法 (シスプラチンまたはカルボプラチン+ゲムシタビン) の併用について、化学療法単独と比較検討されています。エルロチニブは day15~28 の 2 週間だけ投与して TKI 投与期間をあけるという手法ですね。主評価項目の PFS の優越性が EGFR-TKI 併用群で証明されたのは当然としても、OS でも証明されたのはやや驚きでした。化学療法単独群でも後治療に約 8 割で TKI が使用されています。EGFR 遺伝子変異陽性例のサブグループ解析でもやはり EGFR-TKI 併用群で OS の延長が証明されており、変異陽性例では早い段階から TKI と化学療法を併用して抗腫瘍効果を高めることが有用な可能性があります。

**加藤** EGFR 遺伝子変異陽性に限らない対象に、セカンドラインとしてエルロチニブを用いる際にペバシズマブを上乗せしたことで効果が出た、という過去の試験結果をも