

201309017A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

(H24-臨研推-一般-009)

平成 25 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
(H24-臨研推-一般-009)

平成 25 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

| | | |
|------|--|----|
| I. | 総括研究報告 非扁平上皮非小細胞肺癌に対する ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法 | 1 |
| II. | 分担研究報告書 | 6 |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 30 |
| IV. | 研究成果の刊行物・別刷 | 42 |

I. 総括研究報告

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

【非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法】
に関する研究

研究代表者 坪井正博 横浜市立大学附属市民総合医療センター
化学療法・緩和ケア部 准教授・担当部長

研究要旨 本研究は、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、20-75歳、PS0-1、完全切除された病理病期Ⅱ期またはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にVNR+CDDP併用療法、またはPEM+CDDP併用療法を術後化学療法として施行し、全生存期間を主エンドポイント、副次エンドポイントを無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合として後者の治療法の優越性を評価するものである。予定登録数は、800名（各群400名）で、登録3年、追跡期間5年、総研究期間8年の予定で、平成24年3月から登録を開始した。平成26年3月14日現在計313例の症例集積が得られた。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。平成26年2月末までに、23例の重篤な有害事象は報告されている。うちグレード3・網膜剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例については、予期しない有害事象として厚生労働省に報告した。その他、肺血栓塞栓症の有害事象が4例あり、効果安全性評価委員会の審査に従い、説明同意文書の改訂を行った。本試験のQC、QAを目的に監査委員会を設置し研究グループ間相互に直接閲覧による監査を行うシステムを構築し、H26年1月より監査を開始した。

分担研究者 山本 信之
和歌山県立医科大学
内科学第三講座 教授

分担研究者 岡本 勇
九州大学病院ARO次世代
医療センター 特任准教授

分担研究者 瀬戸 貴司
国立病院機構九州がん
センター 呼吸器腫瘍科医師

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療セン
ター がん総合診療部長

分担研究者 杉尾 賢二
大分大学医学部 教授

分担研究者 横井 香平
名古屋大学大学院医学系
研究科
呼吸器外科学 教授

分担研究者 豊岡 伸一
岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科 臨床遺伝子医療学
教授

分担研究者 滝口 裕一
千葉大学大学院医学研究院
教授

分担研究者 伊達 洋至
京都大学医学部附属病院
呼吸器外科 教授

分担研究者 岡本 浩明
横浜市立市民病院
呼吸器内科・腫瘍内科
科長兼部長

分担研究者 山中 竹春
独立行政法人国立がん研究セ
ンター早期・探索臨床研究セ
ンター 先端医療開発支援室
長

分担研究者 釧持 広知
静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科医長

分担研究者 井上 謙吾
静岡県産業振興財団
ファルマバレーセンター
名誉所長

A. 研究目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP) 併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン(VNR)+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

PEMは、進行/再発非扁平上皮非小細胞肺癌に対し有用な薬剤であり、本邦で切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に保険承認されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法の標準的レジメンであるVNR+CDDP併用療法とPEM+CDDP併用療法を比較した第Ⅲ相試験は今までにない。

PEMの術後補助療法としての有効性に関するエビデンスはなく、PEMの術後投与は保険適応外である。そこで、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、日本イーライリリー(株)よりPEMの薬剤提供を受けて本試験を行うこととした。

本試験は、非扁平上皮非小細胞肺癌の術後補助化学療法の大規模試験であり、7つの臨床研究グループによる多グループ共同臨床試験である。エビデンスを確立すると共に、全国的に質の高いがん医療水準の均てん化を推進することにつながる。

B. 研究方法

<研究対象>

以下の適格基準を満たす症例を研究対象とする。1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌、2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期 (UICC TNM 分類第7版)、3) EGFR 遺伝子変異 (Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異の有無) の結果が判明している (測定法は問わない)、4) 病理学的に完全切除*が確認されている。*完全切除とは、R0 と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0 (un)のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。また R1 (is)、R1 (cy+) も「非完全切除」とする。5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。6) ND2a-1 以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。8) 年齢は 20 歳以上、75 歳以下である。9) Performance status (ECOG) が 0、または 1 である。10) 術後 21 日以上、56 日以内である。11) 主要臓器機能が保たれている。12) 酸素吸入なしの状態 (室内気) で動脈血液ガス (PaO₂) ≥ 70 Torr または経皮酸素飽和度 (SpO₂) ≥ 95%。13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

<登録方法>

データセンター：特定非営利特定活動法人西日本がん研究機構（WJOG データセンター）へ委託

症例登録：データセンターでの中央登録方式

適格性の確認後、データセンターへ登録し、治療群の割付を行う

割付調整因子：性別（男/女）、年齢（70歳未満/70歳以上）、病理病期（Ⅱ期/ⅢA期）、

EGFR 遺伝子変異（有/不明または無）、施設

最小化法を用いる

<治療>

手術から 4-10 週以内に、以下の化学療法を、3 週を 1 コースとして、4 コース施行する

A群：VNR+CDDP併用療法

VNR(25mg/m²) をday1,8、

CDDP(80mg/m²)をday1に投与

B群：PEM+CDDP併用療法

PEM(500mg/m²) をday1、

CDDP(80mg/m²)をday1に投与

ただし、プロトコール治療完了後、あるいはプロトコール治療を中止した場合も、再発を認めるまで無治療で観察する。また再発後の後治療は特に規定しない。

<評価方法>

主要エンドポイント：全生存期間

副次エンドポイント：無病生存期間、

治療完遂割合、有害事象発生割合

観察期間は治療開始日を起算日として

最終プロトコール治療日から 4 週間後までとし、各コースで 2 回以上、安全性の評価を行う。

有害事象/有害反応の評価には、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」を用いる。

プロトコール治療開始日より 36 ヶ月間は 3 ヶ月に 1 回、3 年以降は 6 ヶ月に 1 回の診察を行う。

胸部 CT による再発の有無の評価は、プロトコール治療開始日より 36 ヶ月間は 6 ヶ月に 1 回、3 年以降は 1 年に 1 回行う。

<年次計画>

研究期間：登録3年、追跡期間5年、総研究期間8年

【第二年度；平成25年度】症例集積の継続、治療。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施し、以下の事項を厳守する。

1. 登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会（IRB）承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得する。
2. 個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努

める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

本試験への参加に際しては、本プロトコール及び患者への説明文書が各施設のIRB及び医療機関の長で承認されなければならない。また、効果安全性評価委員会を組織し、研究者の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

2011年9月28日の高度医療評価会議および12月15日の先進医療専門家会議で、ペメトレキセドの術後補助療法としての使用に関して「適」と評価され、高度医療評価制度下での本研究の実施が可能になった。その後、2011年12月27日に、PMDAと本研究の内容ならびに研究結果に基づく公知申請に関して面談を実施した。

平成23年度内である平成24年3月から登録を開始した。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。

本試験は、平成24年3月から登録を開始した。本研究は症例集積期間を3年としていることから、年間約270例、月平均22例程度の症例集積を目指している。今年度に入って登録症例数が増え、協力施設を7施設追加して計42施設になったこともあり、ここ最近の3か月は当初の予定集積ペースである月平均20例程度の実績を積み上げている。平成26年3月14日現在計313例の症例集積が得られている。マンスリーレポートを毎月配信して、参加施設への登録周知徹底を図っている。

平成26年2月末までに、23例の重篤な有害事象は報告されている。うちグレード3・網膜

剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例については、予期しない有害事象として厚生労働省に報告した。その他、肺血栓塞栓症の有害事象が4例あり、効果安全性評価委員会の審査に従い、説明同意文書の改訂を行った。第2回のモニタリングはH26年1月に行い、効果安全性評価委員会の審査、承認を受けた。

本試験は7つの研究グループ(九州肺癌研究機構、瀬戸内肺癌研究会、日本・多国間臨床試験機構、西日本がん研究機構、中日本呼吸器臨床研究機構、東京がん化学療法研究会、胸部腫瘍臨床研究機構)による多グループ共同臨床試験であるが、このうち6グループには監査体制がなかった。そこで、本年度は本試験のQC、QAを目的に監査委員会を設置し研究グループ間相互に直接閲覧による監査を行うシステムを構築した。H26年1月より監査を開始した。監査を受けた施設に、改善を求めるような事象はなかった。

D. 考察

現在のペースは月平均22例程度と上昇傾向にあるが、当初の計画を完遂するためにはこれを倍増する必要がある。グループ内、グループ間で情報共有を頻繁に行って研究を推進していく。来年度の早期に症例登録に至らない理由を調査、検討し、登録促進の打開策を打ち出したい。

肺血栓塞栓症については、肺切除後の合併症としても、シスプラチン併用レジメンの副作用としても既知の有害事象であったが、説明同意文書への追記し、参加各施設との情報共有ができたことは有意義であった。シスプラチン併用レジメンを用いた術後補助化学療法について、本府では多施設

で300例を超える症例集積を行っているのは本研究のみであり、今後も有害事象の発生とプロトコール治療の関連については慎重な検討を要す。

監査実施施設を拡大して、本研究の質の担保を行っていく必要がある。

E. 結論

本事業による採択を受け、2012年3月より症例登録を開始した。平成25年3月末の時点で123例の登録があり、現在症例集積を継続している。研究結果は得られていない。

F. 健康危険情報

プロトコール治療との関連を否定できない予期しない重度有害事象として、グレード3・網膜剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例を厚生労働省に報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に関する論文（研究紹介）は、現在作成中である。

2. 学会発表

研究の結果については発表していない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得；なし

2. 実用新案登録；なし

3. その他

特記すべき事項なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

瀬戸 貴司
杉尾 賢二
豊岡 伸一
伊達 洋至
岡本 勇
坂 英雄
横井 香平
滝口 裕一
岡本 浩明

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

【非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法】
に関する研究

研究分担者 瀬戸 貴司 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科医師

研究要旨

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する目的にて、ランダム化比較第 III 相試験を施行している。現在、症例集積中である。

A. 研究目的

本試験は完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

主要エンドポイント；全生存期間

副次エンドポイント；無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

B. 研究方法

①性別（男/女）、②年齢（70 歳未満/70 歳以上）、③病理病期（II/IIIA）、④EGFR 遺伝子変異、⑤施設を割付調整因子として下記 A 群、B 群に無作為に割り付け、ともに 3 週を 1 コースとし 4 コース施行する

A 群：術後ビノレルビン+シスプラチン療法（VNR+CDDP）群

ビノレルビン（25 mg/m²），day 1,8

シスプラチン（80 mg/m²），day 1

B 群：術後ペメトレキセド+シスプラチン療法（PEM+CDDP）群

ペメトレキセド（500 mg/m²），day 1

シスプラチン（75 mg/m²），day 1

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言及び「臨床研究に関する倫理指針」

（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

現在、試験登録中のため研究結果はなし

D. 考察

現在、試験登録中のため研究結果はなし

E. 結論

現在、試験登録中のため結論はなし

G. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. Toyokawa G, Seto T, et al. Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement. *Int Canc Conf J*, 2 (2): 89-92, 2013

2. Ohba T, Seto T, et al. The mutations of the EGFR and K-ras genes in resected stage I lung adenocarcinoma and their clinical significance. *Surg Today*, 44 (3): 478-486, 2013

3. Wasada I, Eguchi H, Kurita M, Kudo S, Shishida T, Mishima Y, Saito Y, Ushiorozawa N, Seto T, Shimozuma K, Morita S, Saito M, Yokomizo Y, Ishizawa K, Ohashi Y, Eguchi K. Anemia affects the quality of life of Japanese cancer patients. *Tokai J Exp Clin Med*, 38 (1): 7-11, 2013

4. Yoshioka H, Seto T, et al. Efficacy and safety analysis according to histology

- for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: updated results of the West Japan Oncology Group LETS study. *Ann Oncol*, 24 (5): 1326-1331,2013
5. Shaw AT, Seto T, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 368 (25): 2385-2394,2013
 6. Seto T, et al. TCH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*, 14 (7): 590-598,2013
 7. Kogure Y, Seto T, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol*, 8 (6): 753-758,2013
 8. Toyokawa G, Seto T, et al. Recurrence of thymic neuroendocrine carcinoma 24 years after total excision: A case report. *Oncol Lett*, 6 (1): 147-149,2013
 9. Niho S, Seto T, et al. Feasibility trial for adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by single agent long-term administration of S-1 chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0809. *Br J Cancer*, 109 (3): 545-551,2013
 10. Toyokawa G, Seto T, et al. An extremely rare case of small-cell lung cancer harboring variant 2 of the EML4-ALK fusion gene. *Lung Cancer*, 81 (3): 487-490,2013
 11. Toyokawa G, Seto T, et al. The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. *Lung Cancer*, 81 (3): 491-494,2013
 12. Seto T, et al. Phase I, dose-escalation study of AZD7762 alone and in combination with gemcitabine in Japanese patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol*, 72 (3): 619-627,2013
 13. Toyokawa G, Seto T, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 10.1007/s10147-10013-10619-10145: ,2013
 14. Hirai F, Seto T, et al. Amrubicin as second-line and beyond treatment for platinum-refractory advanced thymic carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 43 (10): 1018-1022,2013
 15. Goto K, Seto T, et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 82 (1): 109-114,2013
 16. Yamaguchi M, Seto T, et al. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy of S-1/Cisplatin for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*, 96 (5): 1783-1789,2013
 17. Toyokawa G, Seto T, et al. Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. *J Thorac Oncol*, 8 (11): e96-98,2013
2. 学会発表
 1. Takeda K, Seto T, et al. A multicenter prospective study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: West Japan Oncology Group 4207L. 2013 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 31-June 4, Chicago, 2013
 2. Nakagawa k, Seto T, et al. A phase I/II study with a highly selective ALK inhibitor CH5424802 in ALK-positive non-small cell lung

- cancer (NSCLC) patients: Updated safety and efficacy results from AF-001JP. 2013 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 31-June 4, Chicago, 2013
3. Mitsudomi T, Seto T, et al. Biomarker analysis of WJOG4107, a randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 for resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). 2013 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 31-June 4, Chicago, 2013
 4. Takayama K, Seto T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed plus carboplatin followed by pemetrexed versus paclitaxel plus carboplatin followed by pemetrexed in advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (LOGIK 0904).. 2013 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 31-June 4, Chicago, 2013
 5. Sasaki J, Seto T, et al. Which do patients prefer as a first-line therapy, EGFR-TKI or chemotherapy, if they have NSCLC harboring EGFR mutation? A Vignettes study (LOGIK0903). 2013 Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, May 31-June 4, Chicago, 2013
 6. Seto T, et al. Analysis of Protein Expressions and Genetic Mutations of the c-kit Gene in 21 pts With Thymic Cancer - An Experience of One c-kit Mutation Positive Patient Treated With Imatinib -. 4th International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting (ITMIG 2013), Sep 6-7, Bethesda, 2013
 7. Taguchi K, Seto T, et al. ALK fusion gene in small cell lung cancer. the 8th Asia Pacific IAP Congress, Sep 5-8, Busan, 2013
 8. Okamoto I, Seto T, et al. Phase I study of oral nintedanib combined with docetaxel in previously treated Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) . The European Cancer Congress 2013, Sep 27-Oct 1, Amsterdam, 2013
 9. Takenaka T, Seto T, et al. Impact of epidermal growth factor receptor mutation status for post recurrence survival of patients with non-small cell lung cancer . The European Cancer Congress 2013, Sep 27-Oct 1, Amsterdam, 2013
 10. Toyokawa G, Seto T, et al. Significance of the histone demethylase jumonji domain containing 2B in human lung carcinogenesis and the prognosis of patients with resected lung adenocarcinoma. The European Cancer Congress 2013, Sep 27-Oct 1, Amsterdam, 2013
 11. Shiraishi Y, Seto T, et al. Randomized Phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed versus Paclitaxel plus Carboplatin followed by Pemetrexed in Advanced Non-squamous, Non-small Cell Lung Cancer (LOGIK 0904). . 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
 12. Yamaguchi M, Seto T, et al. Radiological-pathological correlation for resected small lung nodules with pure ground glass opacity detected by high-resolution computed tomography. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
 13. Sawa T, Seto T, et al. Clinicians as

- Advocates: Raising Public Awareness of Lung Cancer - The West Japan Oncology Group Experience. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
14. Shimizu J, Seto T, et al. A multicenter prospective study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: West Japan Oncology Group 4207L. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
15. Maemondo M, Seto T, et al. Variability of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in serum during erlotinib therapy and its clinical implications: exploratory analysis of a phase II study of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
16. Takahashi T, Seto T, et al. Dose adjustment of single agent amrubicin in lung cancer patients with impaired hepatic function. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
17. Seto T, et al. Phase I study of the ALK inhibitor LDK378 in Japanese patients with advanced, ALK-rearranged NSCLC and other tumors harboring genetic ALK alterations. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
18. Inoue A, Seto T, et al. One-year follow-up of a Phase I/II study of a highly selective ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
19. Hosomi Y, Seto T, et al. Multicenter study of zoledronic acid in lung cancer patients with bone metastasis. Thoracic Oncology Research Group (TORG) 1017. 15th World Conference on Lung Cancer, Oct 27-30, Sydney, 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

【非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法】
に関する研究

研究分担者 杉尾 賢二 大分大学 教授

研究要旨

非小細胞肺癌切除症例の肺癌組織から核酸(DNA, RNA)を抽出し、次世代シーケンサーにより、体細胞遺伝子変異や融合遺伝子の検出を行う目的で、本解析法の精度検定のため、同一患者の切除肺癌組織と隣癌組織について、体細胞遺伝子変異の検索を行った。その結果、同一の KRAS 変異を認め、その他の SNP についても同一の遺伝子多型が観察され、本解析法が有用であることが認められた。

A. 研究目的

本試験における副次エンドポイントである無病生存期間に関与する遺伝子学的因子の探索および化学療法の治療効果予測に関与するバイオマーカーの探索を目的とし、肺癌組織における体細胞変異の解析を行う。

B. 研究方法

非小細胞肺癌切除症例の肺癌組織から核酸(DNA, RNA)を抽出し、次世代シーケンサーにより、体細胞遺伝子変異や融合遺伝子の検出を行う。

(倫理面への配慮)

施設倫理委員会(IRB)の承認を得た同意説明文書を用いて、患者へ十分な説明を行う。患者が本研究の内容を十分に理解したことを確認したのち、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。当該同意を受けることができない場合には、「疫学研究に関する倫理指針」(平成20年12月改正)に則り行う。

C. 研究結果

本解析法の精度検定のため、同一患者の切除肺癌組織と隣癌組織について、次世代シーケンサーにより、体細胞遺伝子変異の検索を行った。その結果、いずれも同一の KRAS 変異を認めた。また、その他の

SNP についても同一の遺伝子多型が観察され、本解析法が有用であることが認められた。

D. 考察

本解析法は、切除組織の遺伝子解析に有用であり、今後の切除肺癌組織の解析に用いることが可能と考えられる。

E. 結論

本試験の対象患者もしくはその候補者について、肺癌組織の体細胞変異の解析を応用してゆく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohba T, Toyokawa G, Kometani T, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Hamatake M, Seto T, Ichinose Y, Sugio K. The mutations of the EGFR and K-ras genes in resected stage I lung adenocarcinoma and their clinical significance. Surg Today; 44(3), 478-86, 2014
2. Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, Yamanaka T, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y. Preoperative concurrent

- chemoradiotherapy of S-1/cisplatin for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*; 96(5), 1783-1789, 2013
3. Yamamoto N, Murakami H, Nishina T, Hirashima T, Sugio K, Muro K, Takahashi T, Naito T, Yasui H, Akinaga S, Koh Y, Boku N. The effect of CYP2C19 polymorphism on the safety, tolerability, and pharmacokinetics of tivantinib (ARQ 197): results from a phase I trial in advanced solid tumors. *Ann Oncol*, 26(6), 1953-9, 2013
 4. Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y. A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today*, 43(3), 289-92, 2013
 5. 2. 学会発表
 6. 第 113 回 日本外科学会定期学術集会「肺癌における genetic および epigenetic 変化」、杉尾賢二、大場太郎、豊川剛二、山口正史、竹之山光広、田口健一；2013/04
 7. 第 113 回 日本外科学会定期学術集会「Stage I 期肺腺癌における充実部腫瘍径の検討」、宮脇美千代、高山洋臣、亀井美玲、河野洋平、末廣修治、杉尾賢二；2013/04
 8. 第 30 回 日本呼吸器外科学会総会「非小細胞肺癌術後アジュバント治療における TS1 vs. CDDP+TS1 の無作為化第 II 相臨床試験：WJOG4107」、吉野一郎、岩本康男、光富徹哉、多田弘人、吉村雅裕、太田三徳、杉尾賢二、岡田守人、中山竹春、中川和彦、中西洋一；2013/05
 9. 第 11 回 日本臨床腫瘍学会学術集会「EGFR 遺伝子変異陽性の非腺癌非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 治療効果の検討(他施設共同後向き観察研究) LOGIK1104」、海老規之、大場太郎、中垣憲明、姫路大輔、田口健一、鍋島一樹、岸本淳司、杉尾賢二、一瀬幸人；2013/08
 10. 15th World Conference on Lung Cancer “ Adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations to EGFR-TKI : a retrospective multicenter study (LOGIK1104)”、Kenji Sugio、Taro Ohba, Noriyuki Ebi, Noriaki Nakagaki, Daisuke Himeji, Kosuke Kashiwabara, Koji Inoue Hiroshi Wataya, Masayuki Kawasaki, Yukihiro Misumi, Kenichi Taguchi, Kazuki Nabeshima, Junji Kishimoto, Yukito Ichinose ; 2013/10
 11. 15th World Conference on Lung Cancer “ Prognostic impact of visceral pleural invasion in resected tumors of non-small cell lung cancer.”、Kenji Sugio、Michiyo Miyawaki, Atsushi Osoegawa, Takafumi Hashimoto, Yohei Takumi, Shuji Suehiro ; 2013/10
 12. 第 54 回 日本肺癌学会総会「EGFR 変異陽性の非腺癌非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI 治療の検討(他施設共同後向き観察研究：LOGOK1104)」、大場太郎、海老規之、中垣憲明、姫路大輔、柏原光介、井上孝治、綿谷洋、川崎雅之、三角幸広、田口健一、鍋島一樹、岸本淳司、杉尾賢二、一瀬幸人；2013/11
 13. 第 54 回 日本肺癌学会総会「第 7 版 TNM 分類における胸膜浸潤分類の妥当性」、宮脇美千代、内匠陽平、橋本崇史、杉尾賢二；2013/11
 14. 第 54 回 日本肺癌学会総会「Induction Chemoradiotherapy 後の cIIIa 肺癌切除例」、橋本崇史、内匠陽平、宮脇美千代、杉尾賢二；2013/11
 15. AACR-IASLC Joint Conference on The Molecular Origins of Lung Cancer “ Non-small cell lung cancer with double driver mutations.”、Atushi Osoegawa, Gouji Toyokawa, Taro Ohba, Michiyo Miyawaki, Masafumi Yamaguchi, Kenichi Taguchi, Takashi Seto, Mitsuhiro Takenoyama, Yukito Ichinose, Kenji Sugio ; 2014/01

16. 第 54 回 日本肺癌学会九州支部学術集会・第 37 回 日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会「局所進行肺扁平上皮癌に対する導入療法後の気管支形成を伴う完全切除例」、宮脇美千代、安部美幸、内匠陽平、橋本崇史、小副川敦、末廣修治、杉尾賢二；2014/02
17. 第 54 回 日本肺癌学会九州支部学術集会・第 37 回 日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会「肺腺癌における driver gene mutation(EML4-ALK 逆位、EGFR変異)の解析」、辛島高志、小副川敦、安部美幸、内匠陽平、橋本崇史、末廣修治、杉尾賢二；2014/02

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

【非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法】
に関する研究

研究分担者 豊岡 伸一 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学 教授

研究要旨 本研究は、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、20-75歳、PS0-1、完全切除された病理病期Ⅱ期またはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にVNR+CDDP併用療法、またはPEM+CDDP併用療法を術後化学療法として施行し、全生存期間を主エンドポイント、副次エンドポイントを無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合として後者の治療法の優越性を評価するものである。予定登録数は、800名（各群400名）で、登録3年、追跡期間5年、総研究期間8年の予定で、平成24年3月から登録を開始している。平成26年1月時点で症例登録施設は47施設であり、283例の登録が得られている。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。

A. 研究目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン(VNR)+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

B. 研究方法

<研究対象>

以下の適格基準を満たす症例を研究対象とする。1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌、2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期（UICC TNM分類第7版）、3) EGFR遺伝子変異（Exon19の欠失またはExon21のL858R点突然変異の有無）の結果が判明している（測定法は問わない）、4) 病理学的に完全切除*が確認されている。*完全切除とは、R0と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0(un)のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。またR1(is)、R1(cy+)も「非完全切除」とする。5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。6) ND2a-1以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。8) 年齢は20歳以上、75歳以下である。9) Performance status (ECOG) が0、または1である。10)

術後21日以上、56日以内である。11) 主要臓器機能が保たれている。12) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス(PaO₂) ≥ 70 Torrまたは経皮酸素飽和度(SpO₂) ≥ 95%。13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

<登録方法>

データセンター: 特定非営利特定活動法人西日本がん研究機構 (WJOG データセンター) へ委託

症例登録: データセンターでの中央登録方式

適格性の確認後、データセンターへ登録し、治療群の割付を行う

割付調整因子: 性別 (男/女)、年齢 (70歳未満/70歳以上)、病理病期 (Ⅱ期/ⅢA期)、

EGFR 遺伝子変異 (有/不明または無)、施設

最小化法を用いる

<治療>

手術から4-10週以内に、以下の化学療法を、3週を1コースとして、4コース施行する

A群: VNR+CDDP併用療法

VNR(25mg/m²)をday1,8、CDDP(80mg/m²)をday1に投与

B群: PEM+CDDP併用療法

PEM(500mg/m²) をday1、
CDDP(80mg/m²)をday1に投与

ただし、プロトコル治療完了後、
あるいはプロトコル治療を中止し
た場合も、再発を認めるまで無治療で
観察する。また再発後の後治療は特に
規定しない。

<評価方法>

主要エンドポイント：全生存期間
副次エンドポイント：無病生存期間、
治療完遂割合、有害事象発生割合
観察期間は治療開始日を起算日とし
て最終プロトコル治療日から4週
間後までとし、各コースで2回以上、
安全性の評価を行う。

有害事象/有害反応の評価には、「有害
事象共通用語規準 v4.0 日本語訳
JCOG 版」を用いる。

プロトコル治療開始日より36ヶ月
間は3ヶ月に1回、3年以降は6ヶ月
に1回の診察を行う。

胸部CTによる再発の有無の評価は、
プロトコル治療開始日より36ヶ月
間は6ヶ月に1回、3年以降は1年に
1回行う。

<年次計画>

研究期間：登録3年、追跡期間5年、
総研究期間8年

【第一年度；平成24年度】症例集積の
継続、治療。

【第二年度；平成25年度】症例集積の
継続、治療。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は、ヘル
シンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指
針に従って本試験を実施し、以下の事項
を厳守する。

1. 登録に先立って、すべてに患者に施
設の倫理審査委員会 (IRB) 承認が得
られた説明文書を用いて十分な説明
を行い、考慮の時間を設けた後に患者
自身の自由意志による同意を文書に
て取得する。
2. 個人情報及び診療情報などのプライ
バシーに関する情報は個人の人格尊

重の理念の下、厳重に保護され慎重に
取り扱われるべきものと認識し、万全
な管理対策を講じ、プライバシー保護
に努める。データの取り扱いに関して
は直接個人を識別できる情報を用い
ず、データベースのセキュリティーを
確保し、個人情報の保護を厳守する。
本試験への参加に際しては、本プロト
コル及び患者への説明文書が各施
設の IRB 及び医療機関の長で承認さ
れなければならない。また、効果安全
性評価委員会を組織し、研究者の第三
者の監視を行う。

C. 研究結果

本試験は平成24年3月から登録を開始し
た。現在症例集積を継続しており、研究結
果は得られていない。

D. 考察

症例登録を増やすために、7つの試験グ
ループから肺癌切除症例実績の多い施設を
推薦し、参加施設を追加した。研究分担者
のグループである瀬戸内肺癌研究会からは
川崎医科大学と鳥取大学が新たに追加され
た。

E. 結論

本事業による採択を受け、平成24年3月
より症例登録を開始した。平成26年1月の
時点で283例の登録があり、現在症例集積
を継続している。研究結果は得られていな
い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shien K, Tanaka N, Watanabe M,
Soh J, Sakaguchi M, Matsuo K,
Yamamoto H, Furukawa M, Asano
H, Tsukuda K, Nasu Y, Huh NH,
Miyoshi S, Kumon H, Toyooka S.
Anti-Cancer Effects of
REIC/Dkk-3-encoding Adenoviral
Vector for the Treatment of
Non-small Cell Lung Cancer. PLoS
One. 2014 Feb 3;9(2):e87900.

2. Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, Furukawa M, Hashida S, Tsukuda K, Takigawa N, Matsuo K, Kiura K, Miyoshi S, Matsuda F, Toyooka S. Novel Germline Mutation in the Transmembrane Domain of HER2 in Familial Lung Adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan 1;106(1):djt338.
3. Muraoka T, Soh J, Toyooka S, Aoe K, Fujimoto N, Hashida S, Maki Y, Tanaka N, Shien K, Furukawa M, Yamamoto H, Asano H, Tsukuda K, Kishimoto T, Otsuki T, Miyoshi S. The degree of microRNA-34b/c methylation in serum-circulating DNA is associated with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2013 Dec;82(3):485-90.
4. Kishi R, Mimura H, Hiraki T, Gohara H, Uka M, Toyooka S, Kanazawa S. Bleeding into a pulmonary cyst caused by pulmonary radiofrequency ablation. J Vasc Interv Radiol. 2013 Jul;24(7):1069-71.
5. Shien K, Toyooka S, Yamamoto H, Soh J, Jida M, Thu KL, Hashida S, Maki Y, Ichihara E, Asano H, Tsukuda K, Takigawa N, Kiura K, Gazdar AF, Lam WL, Miyoshi S. Acquired resistance to EGFR inhibitors is associated with a manifestation of stem cell-like properties in cancer cells. Cancer Res. 2013 May 15;73(10):3051-61.
6. Tanaka N, Toyooka S, Soh J, Tsukuda K, Shien K, Furukawa M, Muraoka T, Maki Y, Ueno T, Yamamoto H, Asano H, Otsuki T, Miyoshi S. Downregulation of microRNA-34 induces cell proliferation and invasion of human mesothelial cells. Oncol Rep. 2013 Jun;29(6):2169-74.

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
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記すべき事項無し