

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 京都大学医学部附属病院呼吸器外科  
教授 伊達 洋至

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、シスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)併用療法の有用性を標準治療であるシスプラチン(CDDP)+ビノレルビン(VNR)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

完全切除された術後病理病期 IIA 期、IIB 期、IIIA 期の非扁平上皮非小細胞肺癌で適格例を、標準治療であるシスプラチン(CDDP)+ビノレルビン(VNR)併用療法ないしは実験治療群であるシスプラチン(CDDP)+ペメトレキセド(PEM)併用療法にランダムに割り付け、治療を行う。

主要エンドポイントを全生存期間、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、比較を行う。

(倫理面への配慮)

治療参加について十分に説明の上、同意をいただいた患者より書面によるインフォームドコンセントを得て施行する。両群とも施行中はプロトコルに基づき、必要な検査・薬剤減量・治療の可否を判断する。

C. 研究結果

当施設では、現時点で 8 例の登録患者を得て、全例で少なくとも 1 コース以上の治療を行っている。

予測外の有害事象の発生を認めず。生じる可能性のある、治療に関連した報告義務のある有害事象を 2 症例に認めたが、いずれも完全に回復した。また 2 例とも事務局に報告済みである。

D. 考察

現時点で、研究そのものが進行中の段階であるが、コントロール群の CDDP+VNR、対照群の CDDP+PEM のいずれも安全に施行できるレジメンであると考えられる。

E. 結論

現時点で、研究そのものが進行中の段階であり、結論を出すことは出来ない。

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  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

【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 岡本 勇 九州大学 特任准教授

研究要旨

化学療法歴のない進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者 109 人を対象としてペメトレキセド+カルボプラチン導入療法後のペメトレキセド維持療法の前向き臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認した。

A. 研究目的

化学療法歴のない進行非扁平上皮非小細胞肺癌日本人患者に対するペメトレキセド+カルボプラチン導入療法後のペメトレキセド維持療法の有効性と安全性を前向きに評価するため、臨床試験を実施した。

B. 研究方法

化学療法歴のない Stage IIIB/IV あるいは術後再発の進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に 21 日サイクルの 1 日目にペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）+カルボプラチン（AUC 6 mg/mL・分）を投与する導入療法を 4 サイクル施行し、SD 以上の効果が得られた患者にはペメトレキセド維持療法を PD または許容できない有害事象を認めるまで行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

C. 研究結果

109 例が登録され、全体の治療サイクル数中央値は 5 サイクルで、75 例（68.8%）が 4 サイクルの導入療法を完了した。PEM 維持療法へ移行したのは 60 例（55.0%）で、維持療法治療サイクル数中

中央値は 4 サイクルであった。有効性評価対象例 106 例における奏効率は 35.8%であった。無増悪生存期間中央値は患者全体では 5.7 カ月、維持療法施行例では 7.5 カ月であった。全生存期間中央値は 20.2 カ月であった。

主な有害事象は血液毒性で、Grade 3 以上の好中球減少が 56.0%、血小板減少が 41.3%、貧血が 29.4%、白血球減少が 22.0%で認められた。一方、Grade 3 以上の非血液学的有害事象の発現頻度はいずれも 10%未満であった。

D. 考察

本試験は進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象にした、ペメトレキセド+カルボプラチンによる導入療法後のペメトレキセド維持療法を検討した最初の試験である。日本人 109 例が登録され、本レジメンの安全性と有効性が示された。

E. 結論

ペメトレキセド+カルボプラチンは進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する初回治療の選択肢となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Investigational New Drugs.  
2013;31(5):1275-1282

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 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 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

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

A. 研究目的

術後化学療法における、ペメトレキセドの役割は、検討が進んでおらず、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、ランダム化比較第3相試験で検討する。

B. 研究方法

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌における、安全かつ有効な治療戦略開発のために、ペメトレキセド+シスプラチンの併用療法の安全性、有効性を検証することが必要である。従って我々は、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法の術後補助療法としての安全性、有効性を検証するランダム化第Ⅲ相試験を計画した。

（倫理面への配慮）

患者の人権擁護を第一に考え、臨床研究に関する倫理指針の規定を遵守する。

C. 研究結果

現在、3例の症例登録を行い、術後化学療法を施行し、経過を観察中であり、今後も症例登録を進めていく。

D. 考察

現時点で、重篤な薬物有害反応は経験し

ておらず、全体の研究組織の進捗に寄与しつつ、有害事象の把握に努めていく。

E. 結論

先進医療Bのもと、症例集積が全国で進みつつあり、分担研究者として、さらに症例集積に寄与し、安全性の検討をおこなっていく。

G. 研究発表

1. 論文発表  
別添。
2. 学会発表  
なし。  
(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  
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 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

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 (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) +CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する多施設共同研究を施行中である。

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) +CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。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。

B. 研究方法

主要評価項目：全生存期間

・対象：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

・治療：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

・評価項目：主エンドポイントを全生存期間、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

・予定登録数：800 名（各群 400 名）  
・研究期間：登録 3 年、追跡期間 5 年、総研究期間 8 年

【平成 25 年度】症例集積の継続、治療。  
(平成 24 年 1 月症例登録開始)

・研究体制：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および胸部腫瘍臨床研究機構の 7 つの臨床試験グループによる共同臨床試験である。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従う。

C. 研究結果

平成 25 年度は登録症例 6 例であり、当院からの総登録症例数は 9 例となった。

また、SAE 報告も確実になされていた。

他に、肺癌関連の臨床研究を行い、学会および論文で公表した。

#### D. 考察

上記の登録により、参加施設の中で一定の役割を果たしていると考ええる。また、肺癌関連の臨床研究を着実に進められている。

#### E. 結論

本臨床研究への該当患者には全て説明がなされ、確実に症例を登録している。今後も引き続き現状を維持したいと考えている。また、関連する研究をさらに押し進めたい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawase A, Yokoi K, et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer in the 7th Edition of the TNM Classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol* 2013;8:606-611.
2. Watanabe S, Yokoi K, et al. Results of T4 surgical cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: Should mediastinal fat tissue invasion really be included in the T4 category? *J Thorac Oncol* 2013;8:759-765.
3. Matsuguma H, Yokoi K, et al. Comparison of three parameters on computed tomography for the prediction of less-invasiveness in

patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1878-1884.

4. Nakamura S, Yokoi K, et al. Prognostic impact of the tumor size eliminating the ground glass opacity component: modified clinical T descriptors of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:1551-1557.
  5. Sakurai H, Yokoi K, et al. Differences in the prognosis of resected lung adenocarcinoma according to the histologic subtypes: a retrospective analysis of Japanese Lung Cancer Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:100-107.
  6. Inoue M, Yokoi K, et al. Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: the Japanese Lung Cancer Registry Study 2004. *Lung Cancer* 2014;83:246-251.
2. 学会発表
1. Kawaguchi K, Yokoi K, et al. Induction chemoradiotherapy (Cisplatin+Vinorelbine+ concurrent radiotherapy) and surgical resection for non-small cell lung

cancer with chest wall invasion:  
initial results of Central Japan  
Lung Study Group Trial 0801  
(CJLSG 0801). 50<sup>th</sup> Annual Meeting  
of the Society of Thoracic Surgeons,  
Orlando, FL, USA, 2014 年 1 月  
25-29 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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 滝口 裕一 千葉大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

非扁平上皮・非小細胞肺癌に対するペメトレキセドの安全性と有効性を明らかにするため、血管外漏出、まれな副作用、高齢者での忍容性と至適用量などの検討を行った。進行症例の初回治療、セカンドラインだけでなく、局所進行例、完全切除例での研究を進める価値があると思われた。

A. 研究目的

表題の研究を進めるにあたり、ペメトレキセドの効果と安全性を検討するため、日常臨床におけるペメトレキセドの安全性と有用性を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) ペメトレキセドは外来にて投与されることが多いことから、外来化学療法における重要な有害事象の1つである血管外漏出について後方視的に、頻度、リスク因子、治療成績を調べる。
- 2) ペメトレキセドをより安全に使うため、同薬の稀な副作用事例について検討する。
- 3) プラチナ使用が困難な70歳以上の高齢者を対象に、ペメトレキセドとベバシズマブの併用療法の開発を目的に、至適投与量を検討する第I相試験を行う。

(倫理面への配慮)

1)、3)については、臨床研究に関する諸指針を遵守し、千葉大学のそれぞれ倫理委員会、治験審査委員会の承認を得て行った。2)は症例検討であり、千葉大学の学内規定に従った研究を行うことを条件に委員会での承認を必要としないものである。

C. 研究結果

- 1) 千葉大学附属病院外来化学療法室において、2007年4月から2012年8月までに43,557件のがん化学療法が行われ、そのうち35件(0.08%)の血管外漏出が認められた。重症度はgrade 1, 2, 3がそれぞれ、28例、2例5例であった。2時間以上の点滴時間、トイレ歩行後などがリスク因子であった。院内ガイドラインに従った処置を行うことにより、全例で外科的処置を必要とせず改善した。
- 2) ペメトレキセドに伴う稀な有害事象としてびまん性肺泡出血を認めた。臨床経過、画像検査、気管支肺泡洗浄を含む特殊検査により、同薬投与との関連が深いと考えられた。
- 3) 70歳以上の高齢者・進行非扁平上皮非小細胞がん患者12例を対象に、ペメトレキセドとベバシズマブ併用療法の用量設定試験の結果、保険承認の最大用量であり、ペメトレキセド(500 mg/m<sup>2</sup>)とベバシズマブ(15 mg/kg)の併用が可能であった。規定コース内では用量制限毒性は1例も認められず、4.5コース(中央値)が投与された。Grade 3以上の主な有害事象は好中球減少であり、25%に認めたが容易にコントロール可能であった。奏効率25%、病勢制御率75%、無増悪生存期間中央値5.4

か月と良好な治療成績であった。

#### D. 考察

非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、ペメトレキセドはもっとも高頻度に使用される薬剤の1つである。進行がんの初回治療ではプラチナ薬との併用薬として、セカンドラインでは単独使用として、また高齢者の初回治療では非プラチナレジメとしても安全で有効な治療として頻用される。従って、非進行がん（非扁平上皮・非小細胞肺癌）での使用、すなわち、局所進行例における胸部照射との同時併用、完全切除例における術前・術後アジュバントとしての臨床応用も理論的に十分期待できると考える。

副作用は一般的に非重篤で管理が容易ではあるが、一方で極めてまれながら重篤な副作用を呈する症例もあるため、嚴重な副作用の監視と管理が必要であることも示された。

#### E. 結論

非扁平上皮・非小細胞肺癌のより一層の治療成績向上のため、表題の「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」に関する研究は、継続して進める価値と必要性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

E. Sakaida, I. Sekine, S. Iwasawa, R. Kurimoto, T. Uehara, Y. Ooka, N. Akanuma, Y. Tada, C. Imai, T. Oku, Y. Takiguchi. Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic. *Jpn J Clin Oncol* (advanced access published Dec. 2, 2013).

##### 2. 学会発表

- a) 栗本遼太, 堺田恵美子, 関根郁夫, 黒須克志, 多田裕司, 巽浩一郎, 滝口裕一. ペメトレキセドが原因と考えられた肺胞出血の1例. 第166回日本肺癌学会関東支部会; 2013 3.16; 東京.

- b) Kozuki T, Nogami N, Kitajima H, Shinkai T, Kato F, Sakaida E, Takiguchi Y, et al., Feasibility study of pemetrexed (PEM) plus bevacizumab (BV) as the first-line treatment for elderly advanced or recurrent non-squamous (non-Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC): TORG1015. 2013 ASCO Annual Meeting; 2013 5.31-6.4; Chicago, IL: *J Clin Oncol*.

- c) 堺田恵美子, 滝口裕一, 上月稔幸, 野上尚之, 北島寛元, 新海哲, et al. 高齢者進行非小細胞肺癌に対する pemetrexed/ bevacizumab 併用療法の検討—忍容性試験—(TORG1015). 第54回日本肺癌学会総会; 2013 11.21-22; 東京: 肺癌.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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 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）

研究要旨

術後補助化学療法の治療成績向上を目指し、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法に対するペメトレキセド+シスプラチン併用療法の優越性を検証する第三相試験を開始した。各群400例、登録期間3年、追跡期間5年、総研究期間8年の多施設共同研究である。

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（オープンラベル第Ⅲ相臨床試験）。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は、無再発生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。

B. 研究方法

ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup>）、ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）を点滴静注する。これを1サイクルとして3週（21日）間隔で繰り返し投与する（4サイクル）。ビノレルビン+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（80 mg/m<sup>2</sup>）、第1、8日目にビノレルビン（25 mg/m<sup>2</sup>）を点滴静注する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言とGCPに準拠しプロトコールが作成されており、倫理面の問題はないと思われる。

C. 研究結果

2012年3月より登録が開始され、2013年12月末現在274例（参加49施設）の登録である。

D. 考察

わが国で実施される術後補助化学療法の臨床試験としては最大規模であり、成果が待たれる。予定登録ペースより若干遅れており、今後の集積の迅速化が望まれる。

E. 結論

現在症例集積中のため、結論はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1, Okamoto I, Aoe K, Kato T, Hosomi Y, Yokoyama A, Imamura A, Kiura K, Hirashima T, Nishio Nogami T, Okamoto H, Saka H, Yamamoto N, Yoshizuka N, Sekiguchi R, Kiyosawa K, Nakagawa K, Tamura T. Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung

- cancer. *Invest New Drugs*. 2013 Oct;31(5):1275-82. doi: 10.1007/s10637-013-9941-z. Epub 2013 Mar 10.
- 2, Niho S, Ikeda N, Michimae H, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, Minato K, Kato T, Okamoto H, Seto T, Hosomi Y, Shimizu K, Oshita F, Kunitoh H, Tsuboi M, Takeuchi M, Watanabe K. 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*. 2013 Aug 6;109(3):545-51. doi: 10.1038/bjc.2013.378. Epub 2013 Jul 18.
  - 3, Yuki Misumi, Makoto Nishio, Toshiaki Takahashi, Fumiyoshi Ohyanagi, Atsushi Horiike, Haruyasu Murakami, Hirotsugu Kenmotsu, Nobuyuki Yamamoto, Mari Ishii, Tsuneo Shimokawa, Naoya Hida, and Hiroaki Okamoto. A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Dec 13. [Epub ahead of print].
  - 4, Sekine I, Okamoto H, Horai T, Nakagawa K, Ohmatsu H, Yokoyama A, Katakami N, Shibuya M, Saijo N, Fukuoka M. A Randomized Phase I/II Study of Single-Agent Amrubicin Vs. Carboplatin/Etoposide in Elderly Patients With Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013 Nov 14. pii: S1525-7304(13)00232-5. doi: 10.1016/j.clcc.2013.11.006. [Epub ahead of print]
  - 5, Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, Yokoyama A, Imamura F, Takeda K, Negoro S, Harada M, Okamoto H, Yamamoto N, Shinkai T, Sakai H, Matsui K, Nakagawa K, Shibata T, Saijo N, Tamura T; Japan Clinical Oncology Group. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):106-13. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70511-4. Epub 2013 Dec 3.
- 2.学会発表
- 1, Naoya Hida, Yuuki Misumi, Yoko Aigemi, Akira Sato, Mari Ishii, Tsuneo Shimokawa, Hiroaki Okamoto. A comparison of bronchofiberscopic (BFS) washing cytology (BWC) and formalin-fixed paraffin-embedded tissue

- (PPFE) in the analysis of EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8054).
- 2, K. Minato, A. Gemma, M. Shingyoji, K. Yoshimori, H. Kuribayashi, H. Okamoto, M. Ando, Y. Takiguchi. Phase II study of the 1st line chemotherapy consisting of bevacizumab, docetaxel and carboplatin for patients with non-squamous non-small cell lung cancer: TCOG1001. The European Cancer Congress 2013 (abstr P391).
  - 3, Y. Nakahara, T. Kato, N. Masuda, F. Oshita, Y. Hosomi, M. Nishikawa, T. Kaburagi, H. Okamoto, S. Morita, K. Watanabe. Phase II study of bevacizumab, cisplatin and docetaxel plus maintenance bevacizumab as first line treatment for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (n-Sq NSCLC) combined with exploratory analysis of circulating endothelial cells (CEC): Thoracic Oncology Research Group(TORG)1016. The European Cancer Congress 2013 (abstr P416).
  - 4, Ken Katono, Terufumi Kato, Noriyuki Masuda, Fumihiko Oshita, Yukio Hosomi, Masanori Nishikawa, Takayuki Kaburagi, Hiroaki Okamoto, Satoshi Morita, Koshiro Watanabe. PHASE II STUDY OF BEVACIZUMAB, CISPLATIN AND DOCETAXEL PLUS MAINTENANCE BEVACIZUMAB AS FIRST LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (N-SQ NSCLC) COMBINED WITH EXPLORATORY ANALYSIS OF CIRCULATING CELLS (CEC): THORACIC ONCOLOGY RESEARCH GROUP (TORG)1016. WCLC 2013 (abstr MO06.10).
  - 5, Shinji Atagi, Akira Yokoyama, Hiroaki Okamoto, Toshiaki Takahashi, Yuichiro Ohe, Toshiyuki Sawa, Hiroshi Semba, Koji Takeda, Naoyuki Nogami, Kiyoshi Mori, Kazuhiko Nakagawa, Masao Harada, Shinzoh Kudoh, Yoshio Tomizawa, Yuichiro Takeda, Toyoaki Hida, Nobuyuki Katakami, Satoshi Ishikura, Taro Shibata, Haruhiko Fukuda, Tomohide Tamura. THORACIC RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT CONCURRENT DAILY LOW-DOSE CARBOPLATIN IN ELDERLY PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: UPDATED RESULTS OF THE JCOG0301 AND POOLED ANALYSIS WITH THE JCOG9812 TRIAL. WCLC 2013 (abstr MO25.02).
  - 6, Osamu Ishimoto, Akihiko Gemma, Hiroshi Sakai, Nobuyuki Katakami,

- Kaoru Kubota, Makoto Nishio, Akira Inoue, Hiroaki Okamoto, Hiroshi Isobe, Hideo Kunitoh, Yuichi Takiguchi, Kunihiko Kobayashi, Yoichi Nakamura, Hironobu Ohmatsu, Kouichi Minato, Masaaki Fukuda, Akira Yokoyama, Masahiro Takeuchi, Hirofumi Michimae, Shoji Kudoh. RANDOMIZED PHASE III TRIAL OF S-1 PLUS CISPLATIN VERSUS DOCE TAXEL PLUS CISPLATIN FOR ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (TCOG0701): SUBGROUP ANALYSIS. WCLC 2013 (abstr O15.05).
- 7, Kazuhiko Yamada, Hideo Kunitoh, Yukio Hosomi, Hiroaki Okamoto, Terufumi Kato, Yuko Komase, Masanori Nishikawa, Satoshi Morita, Koshiro Watanabe. A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER PHASE II TRIAL ON THE EFFICACY AND SAFETY OF LOW-DOSE ERLOTINIB MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EGFR MUTATION-POSITIVE, PREVIOUSLY TREATED NONSMALL CELL LUNG CANCER: RESULTS OF THORACIC ONCOLOGY RESEARCH GROUP (TORG) TRIAL 0911. WCLC 2013 (abstr P1.11-016).
- 8, Yusuke Takagi, Yukio Hosomi, Kuniiko Sunami, Yoshiro Nakahara, Yusuke Okuma, Makiko Yomota, Tsuneo Shimokawa, Makoto Nagamata, Mari Iguchi, Hiroaki Okamoto, Tatsuru Okamura, Masahiko Shibuya. A MULTICENTER, PROOF-OF-CONCEPT STUDY OF SHORT-TERM SUPPLEMENTATION OF FOLICACID AND VITAMIN B12 PRIOR TO CISPLATIN-Pemetrexed THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER. WCLC 2013 (abstr P2.10-003).
- 9, Yukiko Nakamura, Shinji Sasada, Takahehiro Izumo, Takaaki Tsuchida, Hiroaki Okamoto, Koji Tsuta, Koh Furuta, Takashi Kohno, Hiroshi Nokiha. MOLECULAR ANALYSIS OF LIQUID BASED CYTOLOGICAL SAMPLES BY BRONCHOSCOPY IN LUNG CANCER PATIENTS. WCLC 2013 (abstr P2.21-006).
- 10, Makiko Yomota, Yukio Hosomi, Yusuke Takagi, Fumihiro Oshita, Kouzo Yamada, Naoya Hida, Hiroaki Okamoto, Nobuhiko Seki, Kouichi Minato, Hideo Kunitoh, Satoshi Morita, Masahiko Shibuya, Koshiro Watanabe. FEASIBILITY STUDY OF DOCE TAXEL AND BEVACIZUMAB IN ELDERLY PATIENTS WITH ADVANCED NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: THORACIC ONCOLOGY RESEARCH GROUP (TORG)1014. WCLC 2013 (abstr P3.10-012).

11, Naoyuki Nogami, Toshiyuki Kozuki, Naoya Hida, Yukio Hosomi, Nobuhiro Seki, Hiroaki Okamoto, Kenji Eguchi, Masahiko Shibuya, Satoshi Morita, Tetsu Shinkai, Koshiro Watanaabe. A PHASE I/II STUDY OF COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH ERLOTINIB AND S-1 IN PRETREATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): THORACIC ONCOLOGY RESEARCH GROUP (TO RG) 0808/0913. WCLC 2013 (abstract P3.10-016).

G. 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  
なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Eba J, Kenmotsu H, <u>Tsuboi M</u> , Niho S, Katayama H, Shibata T, Watanabe SI, Yamamoto N, Tamura T, Asamura H; on behalf of the Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group and Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.	A Phase III Trial Comparing Irinotecan and Cisplatin with Etoposide and Cisplatin in Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Pulmonary High-grade Neuroendocrine Carcinoma (JCOG1205/1206).	Japanese Journal of Clinical Oncology	Epub ahead of print		2014
2	Asamura H, Hishida T, Suzuki K, Koike T, Nakamura K, Kusumoto M, Nagai K, Tada H, Mitsudomi T, <u>Tsuboi M</u> , Shibata T, Fukuda H.	Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. ; Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Surgical Study Group.	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.	146(1)	24-30	2013
3	Saji H, <u>Tsuboi M</u> , Shimada Y, Kato Y, Hamanaka W, Kudo Y, Yoshida K, Matsubayashi J, Usuda J, Ohira T, Ikeda N.	Gene expression profiling and molecular pathway analysis for the identification of early-stage lung adenocarcinoma patients at risk for early recurrence.	Oncology Reports.	29(5)	1902-6	2013
4	Watanabe M, Yokose T, Tetsukan W, Imai K, <u>Tsuboi M</u> , Ito H, Ishikawa Y, Yamada K, Nakayama H, Fujino S.	Micropapillary components in a lung adenocarcinoma predict stump recurrence 8 years after resection: a case report.	Lung Cancer.	80(2)	230-3	2013
5	Saji H, <u>Tsuboi M</u> , Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N.	A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer.	Chest.	143(6)	1618-25	2013
6	Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, <u>Tsuboi M</u> , Nozawa A, Noishiki Y, Ohashi K, Inui K, Masuda M.	Elevated microsatellite alterations at selected tetra-nucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers--a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies.	Int J Clin Exp Pathol.	6(3)	395-410	2013
7	Watanabe R, Ito I, <u>Kenmotsu H</u> , Endo M, <u>Yamamoto N</u> , Ohde Y, Kondo H, Nakajima T, Kameya T	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Is it Possible to Diagnose from Biopsy Specimens?	Japanease Jouranal of Clinical Oncology	43(3)	294-304	2013

8	Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Taira T, Ono A, <u>Kenmotsu H</u> , Naito T, Murakami H, Takahashi T, Endo M, <u>Yamamoto N</u>	Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases	Cancer Chemotherapy Pharmacology	71(6)	1493-8	2013
9	Akamatsu H, Inoue A, Mitsudomi T, Kobayashi K, Nakagawa K, Mori K, Nukiwa T, Nakanishi Y, <u>Yamamoto N</u>	Interstitial lung disease associated with gefitinib in Japanese patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: combined analysis of two phase III trials (NEJ 002 and WJTOG3405)	Japanese Journal of Clinical Oncology	43(6)	664-8	2013
10	Imai H, Shukuya T, Takahashi T, Fujiwara S, Mori K, Ono A, Akamatsu H, Taira T, <u>Kenmotsu H</u> , Naito T, Kaira K, Murakami H, Harada H, Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u>	Comparison of the time to response between radiotherapy and epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation	Anticancer Research	33	3279-84	2013
11	Hosokawa M, <u>Kenmotsu H</u> , Koh Y, Yoshino T, Tanaka T, Yoshikawa T, Naito T, Takahashi T, Murakami H, Nakamura Y, Tsuya A, Shukuya T, Ono A, Akamatsu H, Watanabe R, Ono S, Kanbara H, Yamaguchi K, Matsunaga T, <u>Yamamoto N</u>	Size-Based Isolation of Circulating Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Microcavity Array System	PLoS One	8(6)	e67466	2013
12	Nakamura M, Murakami H, Naito T, <u>Kenmotsu H</u> , Taira T, Akamatsu H, Ono A, Imai H, Takahashi T, Endo M, Nakajima T, Ode Y, <u>Yamamoto N</u>	Outcome of platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with pleural dissemination detected during surgery	Molecular and Clinical Oncology	1	949-52	2013
13	Ono A, Takahashi T, Mori K, Akamatsu H, Shukuya T, Taira T, <u>Kenmotsu H</u> , Naito T, Murakami H, Nakajima T, Endo M, <u>Yamamoto N</u>	Prognostic impact of serum CYFRA 21-1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study	BMC Cancer	13	354	2013
14	Kaira R, Kaira K, Shukuya T, <u>Kenmotsu H</u> , Ono A, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, Endo M, <u>Yamamoto N</u> , Takahashi T	Long-term survival of more than 3 years among patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy	World Journal of Respiriology	3(3)	110-5	2013
15	Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Takenoyama M, Ichinose Y	Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement.	Int Canc Conf J	2 (2)	89-92	2013

16	Ohba T, Toyokawa G, Kometani T, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Hamatake M, <u>Seto T</u> , Ichinose Y, <u>Sugio K</u>	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
17	Wasada I, Eguchi H, Kurita M, Kudo S, Shishida T, Mishima Y, Saito Y, Ushiorozawa N, <u>Seto T</u> , 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
18	Yoshioka H, <u>Okamoto I</u> , Morita S, Ando M, Takeda K, <u>Seto T</u> , Yamamoto N, Saka H, Atagi S, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Nakanishi Y, Nakagawa K	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
19	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, <u>Seto T</u> , Crino L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Janne PA	Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.	N Engl J Med	368 (25)	2385-2394	2013
20	<u>Seto T</u> , Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T	CH5424802 (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
21	Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, Hirashima T, <u>Seto T</u> , Nagase S, Otsuka K, Yanagihara K, Takeda K, Okamoto I, Aoki T, Takayama K, Yamasaki M, Kudoh S, Katakami N, Miyazaki M, Nakagawa K	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
22	Toyokawa G, Taguchi K, Kojo M, Toyozawa R, Inamasu E, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Takenoyama M, Ichinose Y	Recurrence of thymic neuroendocrine carcinoma 24 years after total excision: A case report.	Oncol Lett	6 (1)	147-149	2013

23	Niho S, Ikeda N, Michimae H, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, Minato K, Kato T, <u>Okamoto H</u> , <u>Seto T</u> , Hosomi Y, Shimizu K, Oshita F, Kunitoh H, Tsuboi M, Takeuchi M, Watanabe K	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
24	Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Shimokawa M, Ichinose Y	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
25	Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, <u>Seto T</u> , Leone A, Graziano P, Ichinose Y	The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene.	Lung Cancer	81 (3)	491-494	2013
26	<u>Seto T</u> , Esaki T, Hirai F, Arita S, Nosaki K, Makiyama A, Kometani T, Fujimoto C, Hamatake M, Takeoka H, Agbo F, Shi X	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
27	Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y	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	Epub ahead of print		2013
28	Hirai F, <u>Seto T</u> , <u>Yamanaka T</u> , Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Toyokawa G, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Takenoyama M, Ichinose Y	Amrubicin as second-line and beyond treatment for platinum-refractory advanced thymic carcinoma.	Jpn J Clin Oncol	43 (10)	1018-1022	2013
29	Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, Katakami N, Kozuki T, Yoshioka H, <u>Seto T</u> , Fukuyama T, Tamura T	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

30	Yamaguchi M, Toyokawa G, Ohba T, Sasaki T, Kometani T, Hamatake M, Hirai F, Taguchi K, <u>Yamanaka T</u> , <u>Seto T</u> , Takenoyama M, <u>Sugio K</u> , 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
31	Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Shiraishi Y, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Taguchi K, <u>Seto T</u> , Ichinose Y	Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation.	J Thorac Oncol	8 (11)	e96-98	2013
32	Yamamoto N, Murakami H, Nishina T, Hirashima T, <u>Sugio K</u> , 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
33	Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, <u>Sugio K</u> , Maehara Y	A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma.	Surg Today	43(3)	289-92	2013
34	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, <u>Toyooka S</u> .	Anti-Cancer Effects of REIC/Dkk-3-encoding Adenoviral Vector for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer.	PLoS One	9(2)	e87900	2014
35	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, <u>Toyooka S</u> .	Novel Germline Mutation in the Transmembrane Domain of HER2 in Familial Lung Adenocarcinomas.	J Natl Cancer Inst	106(1)	djt338	2014
36	Muraoka T, Soh J, <u>Toyooka S</u> , 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	82(3)	485-90	2013
37	Kishi R, Mimura H, Hiraki T, Gobara H, Uka M, <u>Toyooka S</u> , Kanazawa S.	Bleeding into a pulmonary cyst caused by pulmonary radiofrequency ablation.	J Vasc Interv Radiol	24(7)	1069-71	2013