

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)
(英語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
呼吸器内科 副院長 呼吸器内科長
大江 裕一郎
- 所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital,
Deputy Director, Chief, Department of Thoracic Oncology,
Yuichiro Ohe
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)
- 開発課題名： (英語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
呼吸器内科 医員
神田 慎太郎

所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Hospital
Staff Physician, Department of Thoracic Oncology
Shintaro Kanda

分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ
単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する
治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

開発課題名 : (英 語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and
pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with
advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR
activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
呼吸器内科病棟医長
仁保 誠治

所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Hospital East,
Head, Department of Thoracic Oncology,
Seiji Niho

分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ
単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する
治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

開発課題名 : (英 語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and
pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with
advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR
activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

研究開発分担者 (日本語) 関西医科大学附属病院
呼吸器腫瘍内科 診療教授
倉田 宝保

所属 役職 氏名 : (英 語) Kansai Medical University Hospital,
Department of Thoracic Oncology, Professor,
Takayasu Kurata

分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ
単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する
治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

開発課題名 : (英 語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and
pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients
with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring
EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

研究開発分担者 (日本語) 学校法人 近畿大学
医学部内科学腫瘍内科部門 教授
中川 和彦

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Medical Oncology, Kindai University,
Faculty of Medicine, Professor
Kazuhiko Nakagawa

分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ
単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する
治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

開発課題名 : (英 語) A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and
pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with
advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR
activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)

研究開発分担者 (日本語) 和歌山県立医科大学
内科学第三講座 副医学部長 教授
山本 信之

所属 役職 氏名 : (英 語) Wakayama Medical University,
Third Department of Internal Medicine,
Deputy Director of the School of Medicine, Professor,
Nobuyuki Yamamoto

分担研究 (日本語) EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への耐性獲得機構解析と Liquid biopsy
の有用性を検討するバイオマーカー研究

開発課題名 : (英 語) Biomarker study for the mechanisms of acquired resistant to EGFR-tyrosine
kinase inhibitors

研究開発分担者 (日本語) 九州大学病院
呼吸器科 診療准教授
岡本 勇

所属 役職 氏名 : (英 語) Research Institute for Diseases of the Chest
Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University
Associate Professor
Isamu Okamoto

分担研究 (日本語) EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への耐性獲得機構解析と Liquid biopsy の
有用性を検討するバイオマーカー研究

開発課題名 : (英 語) Biomarker study to clarify the mechanism of acquiring resistance to
EGFR-TKI and usefulness of liquid biopsy in EGFR mutation positive
Non-small lung cancer

研究開発分担者 (日本語) 九州大学病院
呼吸器科 講師
原田 大志

所属 役職 氏名: (英語) Kyushu University Hospital,
Department of Respiriology, lecturer,
Taishi Harada

分担研究 (日本語) EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L) における試料解析研究: EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への耐性獲得機構解析と Liquid biopsy の有用性を検討するバイオマーカー

研究開発課題名: (英語) Genomic analysis of clinical samples of the JCOG1404/WJOG8214L study (A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation) to elucidate mechanisms of acquired resistance to EGFR-TKI and clinical utility of liquid biopsy.

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学医学部ノム生物学教室
教授
西尾 和人

所属 役職 氏名: (英語) Department of Genome Biology, Kinki University Faculty of Medicine,
Professor and Chairman,
Kazuto Nishio

II. 成果の概要（総括研究報告）

EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平非小細胞肺癌患者に対する初回治療として、ゲフィチニブ単剤治療による標準治療と、ゲフィチニブの 8 週間投与後に 2 週間の休薬を経てシスプラチン+ペメトレキセド併用化学療法 3 コースを実施し再びゲフィチニブ投与を行う試験治療とを、ランダム化比較にて検証する第 III 相試験（JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN）と附随研究（JCOG1404/WJOG8214L_A1）を実施中である。

本体研究であるランダム化臨床試験（JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN）は、2015年10月にJCOGでプロトコールが承認され、2016年1月に第1例目の患者登録がなされた。2016年6月にはWJOGにてプロトコールが承認された。附随研究（JCOG1404/WJOG8214L_A1）は2016年5月にJCOGで2016年6月にWJOGでプロトコールが承認され、2016年8月に第1例目の患者登録がなされた。

平成28年度（2016年4月-2017年3月）の登録患者数は、本体研究であるランダム化臨床試験JCOG1404/WJOG8214Lには、JCOGから86例、WJOGから13例の合計99例が登録された。予期されない有害事象の報告などなく、試験が進捗しているが、症例登録が若干予定よりも下回っている。附随研究（JCOG1404/WJOG8214L_A1）には、18例が登録された。

“A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation” (JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN) and “Biomarker study to clarify the mechanism of acquiring resistance to EGFR-TKI and usefulness of liquid biopsy in EGFR mutation positive Non-small lung cancer” (JCOG1404/WJOG8214L_A1) are ongoing in JCOG and WJOG.

Main study (JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN) was approved by JCOG on October 2015 and first patient enrollment was on January 2016. Main study (JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN) was also approved by WJOG on June 2016. Sub-study (JCOG1404/WJOG8214L_A1) was approved by JCOG on May 2016 and WJOG on June 2016, respectively. First patient enrollment of sub-study (JCOG1404/WJOG8214L_A1) was on August 2016.

In the Heisei 28 fiscal year (Between April 2016 and March 2017), 86 and 13 patients were enrolled to Main study (JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN) from JCOG and WJOG. Total number of enrolled patient was 99 in this period which was slightly fewer than expected. No unexpected severe adverse events were reported. Eighteen patients were enrolled to sub-study (JCOG1404/WJOG8214L_A1) in this period.

・ 研究開発分担者による報告の場合

九州大学病院 呼吸器科 講師 原田 大志

Kyushu University Hospital, Department of Respiriology, lecturer, Taishi Harada

【分担研究の成果の概要】

本体の臨床研究に附随する研究として試料解析バイオマーカー研究のプロトコールを完成させた。研究プロトコールはJCOGプロトコール委員会にて平成28年5月17日、WJOG常任理事会にて

平成 28 年 6 月 11 日に承認された。参加各施設の倫理委員会での承認を得て患者登録を開始した。
平成 28 年 8 月 24 日に一人目の患者登録があり、以後患者登録、検体の収集を行っている。

A research protocol of “Biomarker study to clarify the mechanism of acquiring resistance to EGFR-TKI and usefulness of liquid biopsy in EGFR mutation positive Non-small lung cancer“ was approved by Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and West Japan Oncology Group (WJOG) on 17/May/2016 and 11/Jun/2016 respectively. Then the protocol was approved by Institutional Review Board of participating institutions. First patient was enrolled on 24/Aug/2016. The study is ongoing now.

研究開発代表者：国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 大江 裕一郎
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4 件、国際誌 12 件）

1. Zenke Y, Yoh K, Matsumoto S, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Goto K, Ohe Y: Clinical Impact of Gastric Acid-Suppressing Medication Use on the Efficacy of Erlotinib and Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. Clin Lung Cancer. 2016, 17, 412-418.
2. Zenke Y, Umemura S, Sugiyama E, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Goto K: Successful treatment with afatinib after grade 3 hepatotoxicity induced by both gefitinib and erlotinib in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016, 99, 1-3.
3. Takeda M, Yamanaka T, Seto T, Hayashi H, Azuma K, Okada M, Sugawara S, Daga H, Hirashima T, Yonesaka K, Urata Y, Murakami H, Saito H, Kubo A, Sawa T, Miyahara E, Nogami N, Nakagawa K, Nakanishi Y, Okamoto I. Bevacizumab beyond disease progression after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (West Japan Oncology Group 5910L): An open-label, randomized, phase 2 trial. Cancer. 2016, 122(7), 1050-9.
4. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. Jpn J Clin Oncol. 2016, 46(5), 462-7.

5. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, Satouchi M, Iwamoto Y, Kanehara M, Fujimoto D, Ikeda N, Murakami H, Daga H, Oguri T, Goto I, Imamura F, Sugawara S, Saka H, Nogami N, Negoro S, Nakagawa K, Nakanishi Y. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*. 2016, 34(27), 3248-57.
6. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, He J, Nakagawa K, Kang JH, Kim JH, Wang X, Enatsu S, Puri T, Orlando M, Yang JC. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol*. 2016, 34(27), 3258-66.
7. Nonagase Y, Okamoto K, Iwasa T, Yoshida T, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Shimizu T, Tsurutani J, Nakagawa K. Afatinib-refractory brain metastases from EGFR-mutant non-small-cell lung cancer successfully controlled with erlotinib: a case report. *Anticancer Drugs*. 2016, 27(3), 251-3.
8. Takahama T, Sakai K, Takeda M, Azuma K, Hida T, Hirabayashi M, Oguri T, Tanaka H, Ebi N, Sawa T, Bessho A, Tachihara M, Akamatsu H, Bandoh S, Himeji D, Ohira T, Shimokawa M, Nakanishi Y, Nakagawa K, Nishio K. Detection of the T790M mutation of EGFR in plasma of advanced non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors (West Japan oncology group 8014LTR study). *Oncotarget*. 2016, 7(36), 58492-58499.
9. Garon EB, Reck M, Paz-Ares L, Ponce S, Jaime JC, Juan O, Nadal E, Lee P, Dalal R, Liu J, He S, Treat J, Nakagawa K. Treatment Rationale and Study Design for the RELAY Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib With Ramucirumab or Placebo in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016, 16(30), 139-5.
10. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016, 46(5): 462-467.
11. Ko R, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Wakuda K, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H, Isaka M, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, Yamamoto N, Takahashi K, Takahashi T. Frequency of *EGFR* T790M mutation and multimutational profiles of rebiopsy samples from non-small cell lung cancer developing acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in

Japanese patients. *BMJ Cancer*. 2016, 16, 864.

12. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, Yoshida T, Okamoto I, Katakami N, Imamura F, Tanaka K, Yamane Y, Yamamoto N, Kato T, Kiura K, Saka H, Yoshioka H, Watanabe K, Mizuno K, Seto T: Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer*. 2016, 101, 1-8.
13. 山本有紀、上田弘樹、山本信之、清原祥夫、山崎直也、仁科智裕、川島眞：EGFR 阻害剤に起因する皮膚障害の治療の手引き—皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案—。臨床医薬. 2016, 32(12), 941-949.
14. 柴木亮太、赤松弘朗、山本信之：第二世代 EGFR-TKI の役割. *Mebio*. 2016, 33(6), 50-55.
15. 赤松弘朗、山本信之：肺がんに対する EGF シグナル阻害剤と化学療法. *腫瘍内科*. 2016, 18(1), 36-40.
16. 赤松弘朗、山本信之：各臓器別の新薬開発の現状と将来 肺がん、医学の歩み がん部標的分子と治療開発—現状と将来、大津敦（企画）. 2016, 549-552

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Phase I/II study of erlotinib, carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous NSCLC harboring EGFR mutation. Mariko Ishizuka, Takashi Yokoi, Yoshitaro Torii, Yuichi Katashiba, Naoko Murakami Satsutani, Kayoko Kibata, Yuki Nakatani, Takayuki Miyara, Shosaku Nomura, Takayasu Kurata, ポスター、日本呼吸器学会学術集会（京都）、2016/4/10, 国内
2. First-line osimertinib in patients with EGFRm advanced NSCLC: updated results from two Phase I expansion cohorts. 葉 清隆、倉田 宝保、野上 尚之、藤阪 保仁、瀬戸 貴司、高橋 利明、Koichi Fukino、伊勢 千明、大江 裕一郎、口演、日本臨床腫瘍学会学術集会（神戸）、2016/7/30、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし