

20102005JA

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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  
に関する研究

平成 22 年度 総括・分担報告書

研究代表者 井上 彰

平成 23 年 (2011) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

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 相比較試験に関する研究 ……………	1
(資料) 試験実施計画書案 井上 彰	

## II. 分担研究報告書

1. 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 相比較試験に関する研究 ……………	36
貫和 敏博	
2. 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 相比較試験に関する研究 ……………	38
萩原 弘一	
3. 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 相比較試験に関する研究 ……………	42
小林 国彦	
4. 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 相比較試験に関する研究 ……………	45
弦間 昭彦	
5. 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 相比較試験に関する研究 ……………	47
西條 康夫	
6. 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 相比較試験に関する研究 ……………	49
大泉 聡史	
7. 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 相比較試験に関する研究 ……………	52
吉澤 弘久	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	54
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………	59
-----------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総括）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

研究代表者 井上 彰 東北大学病院 助教

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。本年度は多施設共同試験の体制確立とプロトコル作成を行いつつ、第 III 相試験における試験治療群となりうる 2 つの新治療法から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を継続した。

貫和敏博・東北大学大学院医学系研究科 教授  
萩原弘一・埼玉医科大学 教授  
小林国彦・埼玉医科大学国際医療センター 教授  
弦間昭彦・日本医科大学 教授  
西條康夫・弘前大学大学院医学系研究科 教授  
大泉聡史・北海道大学医学部 講師  
吉澤弘久・新潟大学医歯学総合病院 准教授

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したがって実施され、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。

#### 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において、EGFR 阻害剤を用いた至適な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がん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、

#### C. 研究結果

本年度は、第 III 相試験の新治療群の候補と考えられる EGFR 阻害剤を用いた 2 つの治療法（殺細胞性抗がん剤との同時併用療法と交替療法）から 1 つを選択するための無作為化第 II 相試験を実施していた（同試験は次年度中に症例集積終了の見込み）。その間、第 III 相試験の実施に必須とされる多施設共同研究の体制を確立し、さらに同試験のプロトコルも確定し、次年度からの試験開始が可能な状況を整えた。

## D. 考察

進行非小細胞肺がん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、本年度は欧米からも我々の既報と同様、大規模試験によって EGFR 阻害剤単剤療法の有用性が報告された。今後は、それらを土台としたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究の目的はまさに時代のニーズに合致したものと考える。

## E. 結論

本研究は未だ結論に至っていない。

## F. 健康危険情報

本研究に関連した薬物療法に関しては、既知の様々な有害事象は報告されているものの、現時点において本研究の遂行に問題となるような事象は生じていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, **Hagiwara K**. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics* **11**: S5, 2010.
2. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Komada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, **Hagiwara K**, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **465**: 223-226, 2010.
3. Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M,

Ohtake A, **Hagiwara K**, Kanazawa M. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, Vascular Type, Which Demonstrated a Novel Point Mutation in the COL3A1 Gene. *Internal Medicine* **49**: 1797-1800, 2010.

4. Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, Kanehira M, Sun R, **Nukiwa T, Saijo Y**. Paracrine factors from Mesenchymal Stem Cells ameliorate lung injuries in elastase induced emphysema. *Mol Ther* **19**: 196-203, 2011.
5. Maemondo M, **Inoue A, Kobayashi K**, Sugawara S, **Oizumi S**, Isobe H, **Gemma A**, Harada M, **Yoshizawa H**, Kinoshita K, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Miyazawa H, Tanaka T, **Saijo Y, Hagiwara K**, Ogura T, Ando M, Morita S, **Nukiwa T**. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* **362**: 2380-2388, 2010.
6. Sakakibara T, **Inoue A**, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K, Abe T, Kanbe M, Watanabe H, **Saijo Y, Nukiwa T**. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **21**: 795-799, 2010.
7. Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, **Gemma A**, Maemondo M, **Inoue A**, Okinaga S, Nagashima M, **Oizumi S**, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, **Kobayashi K, Hagiwara K**. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* **126**: 651-655, 2010.
8. Ito K, **Oizumi S**, Fukumoto S, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer* **68**: 204-210, 2010.
9. Mizugaki H, Shinagawa N, Kanegae K, Yamada N, Asahina H, Kikuchi E, **Oizumi S**, Tamaki N, Nishimura M. Combining transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and positron emission tomography for the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer* **68**: 211-215, 2010.
10. **Inoue A**, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K,

- Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, **Oizumi S**, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, **Nukiwa T**. A phase II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0405. *Ann Oncol* 21: 800-803, 2010.
11. Kikuchi J, Kinoshita I, Shimizu Y, Kikuchi E, Konishi J, **Oizumi S**, et al. Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance. *Cancer* 116: 3015-3024, 2010.
  12. Yamada N, **Oizumi S**, Kikuchi E, et al. CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother* 59: 1543-1549, 2010.
  13. Kobayashi M, Matsui K, Iwamoto Y, Ebi N, **Oizumi S**, et al. Phase II study of sequential triplet chemotherapy, irinotecan and cisplatin followed by amrubicin, in patients with extensive-stage small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group Study 0301. *J Thorac Oncol* 5: 1075-1080, 2010.
  14. Konno S, **Oizumi S**, Shinagawa N, et al. Primary mediastinal liposarcoma, with 6 years of follow-up autopsy, revealed histopathological features of primary and metastatic lesions. *Inter Med* 49: 771-775, 2010.
  15. Takeda K, Kojima Y, Uno Y, Hayakawa Y, Michele W.L. Teng, **Yoshizawa H**, et al. Combination Therapy of Established Tumors by Antibodies Targeting Immune Activating and Suppressing molecules. *J Immunol* 184: 5493-5501, 2010.
  16. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, **Gemma A**. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 71: 70-74, 2011.
  17. Noro R, Miyanaga A, Minegishi Y, Okano T, Seike M, Soeno C, Kataoka K, Matsuda K, Yoshimura A, **Gemma A**. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-1 via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21 (waf1/cip1) expression. *Cancer Sci* 101: 1424-1430, 2010.
  18. Takiguchi Y, Tada Y, **Gemma A**, et al. Phase I/II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68: 409-414, 2010.
2. 学会発表
    1. **Inoue A**, et al. The efficacy of low-dose gefitinib for advanced non-small cell lung cancer: A post-hoc analysis from NEJ002. ASCO annual meeting, abstract 7571, Jun Chicago, 2010
    2. **Inoue A**. How to select patient for chemo or targeted agents. The 4<sup>th</sup> Chinese Conference on Medical Oncology, Beijing, Jul 2010
    3. **Inoue A**, et al. A final results of a phase II study of first-line gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations; NEJ 003 study. ESMO congress, abstract 423P, Milan, 2010.
    4. **Inoue A**. Recent topics about the individualized treatment for advanced non-small cell lung cancer. KASLC annual meeting, Seoul, Nov 2010.
    5. **Inoue A**. What we can do after present TKI failure—Acquired resistance? TSPCCM annual meeting, Taipei, Dec 2010.
- 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

EGFR 遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対する  
ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/プラチナ併用療法  
交替療法との無作為化比較試験 (NEJ009) 案  
(UMIN ID : )

平成22年10月10日第一版作成

North-East Japan Study Group  
北東日本研究機構

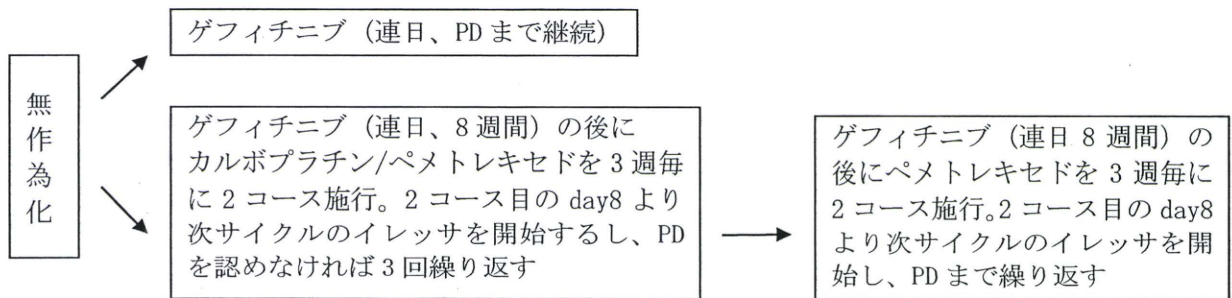
## 0. 概要

### 0.1. 手順のポイント

<特に重要な要点>

- 1) 匿名化は施設内で行う。各施設責任者は、匿名化連結表を管理する（紛失しないこと）。
- 2) 治療期間中、胸部 CT または標的病変の効果判定が出来る検査を 2 ヶ月毎に実施する。
- 3) 報告義務のある有害事象は、試験治療中または最終の試験治療日より 28 日以内に発生した治療に関連または関連が否定できない死亡（疾患進行による死亡や他病死を除く）、予期されない Grade 4 の毒性（添付文書の「重大な副作用」に記載されていない重篤な有害事象）と Grade 4 の肺臓炎である。一次報告を 72 時間以内に、さらに二次報告を 7 日以内に試験事務局（TCOG）へ報告する。

### 0.2. シェーマ



事前調整因子：性別、新臨床病期（2009年UICC改定版）(IIIB期/IV期/術後再発)  
EGFR 遺伝子変異の種類 (Deletion/L858R/その他)

### 0.3. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ、プラチナ併用療法（カルボプラチン+ペメトレキセド療法）交替療法の全生存期間を比較し、交替療法群の単独療法群に対する優越性を検証する。

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoint：無増悪生存期間、奏効率、QOL、安全性（有害事象）

### 0.4. 症例の登録規準

#### 選択規準

- 1) 組織学的・細胞学的に非小細胞肺癌（非扁平上皮癌）と診断された症例（術後再発症例も可）
- 2) 病期 IIIB, IV 期、術後再発で根治的放射線治療や手術療法の適応がない症例
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される EGFR 遺伝子変異（exon 19 deletions、L858R、L861Q、G719A、G719C、G719S）を有する症例
- 4) RECIST による測定可能病変を有する症例（最長径が、従来型 CT で 10mm 以下のスライス厚で 20mm 以上、5mm 以下の連続再構成アルゴリズムを用いたヘリカル CT で 10mm 以上の病変を有する症例）
- 5) 化学療法歴のない症例 (UFT による術後補助療法や胸腔内 OK-432 投与の前治療は可とするが、それぞれ最終投与日から 2 週間以上が経過していること)
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) PS0-1 (ECOG)

## 8) 骨髄、肝、腎機能正常例（下記の数値を満たしている症例）

好中球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
血小板	$\geq 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 9.0 \text{ g/dl}$
AST、ALT	$\leq$ 各施設の正常値上限の2倍
血清総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
クレアチニンおよびCcr	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ かつ $\text{Ccr} \geq 45 \text{ mL/min}$ (※)
PaO <sub>2</sub> またはSpO <sub>2</sub>	$\geq 60 \text{ Torr}$ または $95\%$

※Male:  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}$

Female:  $\text{Ccr} = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}] \times 0.85$

## 9) 3カ月以上生存が期待される症例

## 10) 文書同意の得られた症例

## 除外規準

- 1) CT画像から間質性肺炎または肺線維症が臨床的に問題と判断される症例
- 2) ゲフィチニブに感受性がないと予想されるEGFR遺伝子変異(T790M)を有する症例
- 3) 症状のある脳転移を有する症例（脳転移に対する放射線治療後に症状が消失した場合は登録可）
- 4) 原発巣に対する放射線治療を受けた症例（脳転移、骨転移に対する姑息照射は併用可）
- 5) 重篤な合併症（コントロール不良の心・肺・肝・腎疾患、糖尿病など）を有している症例
- 6) 著明な吸収不良症候群、消化管機能に影響のある疾患（胃全摘後、胃、十二指腸潰瘍、活動性の炎症性腸疾患など）を有する症例
- 7) ステロイド全身投与を4週間以上受けている症例、又は中止後2週間以内の症例
- 8) 排泄を要する体液貯留を有する症例（ドレーナージ後、症状が安定している場合は登録可）
- 9) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性（意志）のある女性、又は避妊の意志のない男性
- 10) 上記以外に、ゲフィチニブの投与に際して、禁忌と判断される症例
- 11) 活動性のある重複癌を有する症例（ただし、粘膜内癌または根治的治療後5年以上再発を認めない場合は登録可とする）
- 12) その他、担当医師が不相当と判断した症例

## 0.5. EGFR遺伝子変異の同定方法

EGFR 遺伝子変異はPNA-LNA PCR clamp 法などの高感度法で同定する（検査の種類は問わない）。埼玉医科大学へ検査を依頼することもできる（手順の詳細は「6. EGFR 遺伝子変異の検査方法」を参照）。

## 0.6. 治療方法

## ◆ゲフィチニブ単独療法

ゲフィチニブは毎朝ほぼ同じ時刻に1錠（250mg/日）を連日内服し、休薬または中止規準に合致するまで継続する。原則として入院で導入し外来治療に移行する。

## ◆ゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法

ゲフィチニブ 250 mg/日を8週間投与後にカルボプラチン（AUC 6.0）/ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）療法を2コース施行する交替療法を、明らかな増悪その他の中止基準に合致するまで繰り返す。各カルボプラチン/ペメトレキセド療法の2コース目 day8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法は原則6コースまでとして、その後は同じ要領でゲフィチニブ8週間投与後にペメトレキセド単剤（500 mg/m<sup>2</sup>）維持療法を2コー



ス施行する交替療法を、明らかな増悪その他の中止基準に合致するまで繰り返す。なお、ペメトレキセド治療の開始 1 週間以上前から葉酸およびビタミン B12 を併用し、本プロトコール治療期間はそれらを継続する。

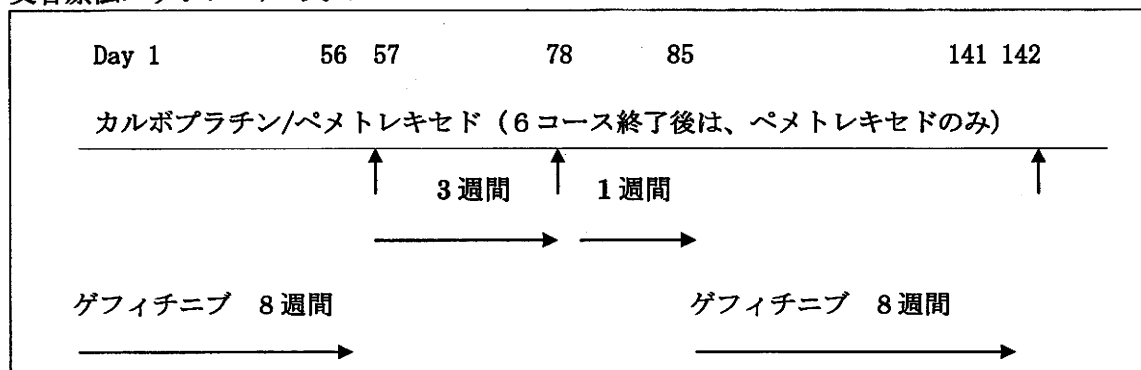
カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法 (1-6 コース) 時

	投与量	投与スケジュール
ゲフィチニブ	250 mg	Day 1-56
カルボプラチン/ペメトレキセド	AUC 6+500 mg/m <sup>2</sup>	Day 57, 78 注意！ 各交替療法のカルボプラチン/ペメトレキセド療法の 2 コース目 Day 8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。

ペメトレキセド維持療法の時

	投与量	投与スケジュール
ゲフィチニブ	250 mg	Day 1-56
ペメトレキセド	500 mg/m <sup>2</sup>	Day 57, 78 カルボプラチン+ペメトレキセド (上記スケジュールにより最大 6 コースまで) の終了後にゲフィチニブと交互に 2 コース (3 週毎) を繰り返す 注意！ 各交替療法のペメトレキセド療法の 2 コース目 Day 8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。

交替療法スケジュールのシエーマ



0.7. 予定登録数と登録期間

予定登録数 280 例 (各群 140 例)

※途中、各群 40 例までの PFS を比較し、単独療法群に対する交替療法群のハザード比が 0.70 以下となる可能性が極めて低いと判断された場合には本試験を早期中止する。

予定登録期間                      2011 年 4 月～2013 年 3 月予定      (2 年間)

追跡調査期間                      登録終了後 3.5 年間

## 1. 背景

ゲフィチニブ（商品名：イレッサ）は、上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）として、2002年に非小細胞肺癌（NSCLC）に対して承認されたが、2004年5月、NEJM、Science誌において、EGFR遺伝子変異がEGFR-TKIの重要な効果予測因子であることが報告され[1, 2]、その後技術の開発が急速に進み、現在では簡便かつ高感度に同遺伝子変異を同定できるPNA-LNA PCR clamp法などが実地臨床の現場でも普及している[3]。種々の方法でEGFR遺伝子変異陽性と同定されたNSCLCに限定してEGFR-TKIを用いる第Ⅱ相試験がこれまで複数報告されており、概ね70～80%の高い奏効率と著明な生存期間の延長効果が示されている[4-10]。日本国内の第Ⅱ相試験の結果を統合解析したI-CAMPでは、後ろ向き解析ではあるがEGFR遺伝子変異を有するNSCLCにおいては初回ゲフィチニブ投与群の方が初回化学療法群よりも有意に無増悪生存期間（PFS）が延長すること（10.7カ月 vs 6.0カ月）が示された[11]。アジアでの大規模第Ⅲ相試験として非～軽喫煙者および腺癌を対象に行われたIPASS試験でも、EGFR遺伝子変異陽性群で初回ゲフィチニブ群が初回化学療法群よりも有意にPFSを延長することが示されたが、それらはいずれもサブセット解析であり解析対象となった症例数は全体の36%であった[12]。

我々NEJグループでは、EGFR遺伝子変異を有する未治療NSCLCに対してゲフィチニブとプラチナ併用化学療法とを初めて前向きに比較した第Ⅲ相試験であるNEJ002試験を2006年より実施し、2009年春の中間解析にて主要評価項目のPFSについて初回ゲフィチニブ群が初回化学療法群よりも明らかに優れていることが判明したことから同試験は早期終了となった。最終的にも初回ゲフィチニブ群のPFS中央値は10.8カ月と、初回化学療法群の5.4カ月の倍であり、QOLもゲフィチニブ群が優っていた[13, 14]。西日本がん研究機構が行ったWJTOG3405においても、初回ゲフィチニブ群のPFSが初回プラチナ併用療法群より明らかに優れていることが示され、現在ではEGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対する初回ゲフィチニブ療法は国際的にも標準療法と認識されるに至った[15, 16]。

次なる課題は、EGFR遺伝子変異陽性NSCLCにおけるさらなる治療成績の向上であり、そのための戦略としてEGFR-TKIと化学療法との併用が挙げられる。非選択的な進行NSCLCに対しては以前EGFR-TKI、化学療法併用と化学療法単独との比較試験（INTACT1&2、TRIBUTE、TALENT）が報告されたが、いずれも併用群において明らかな生存期間の延長は認められなかった[17-20]。しかしTRIBUTE試験のEGFR遺伝子変異別サブセット解析では、変異陽性例においてエルロチニブと化学療法（カルボプラチン/パクリタキセル）の併用により無増悪期間の延長が示されている[21]。よって、治療対象をEGFR遺伝子変異陽性NSCLCに限定すればEGFR-TKIと化学療法の併用は高い有効性をもたらす可能性がある。INTACT1&2、TRIBUTE、TALENT試験は、EGFR-TKI連日投与に化学療法を併用する投与方法であったが、前臨床研究ではEGFR-TKI耐性出現後に3週間の休薬期間においてEGFR-TKIを再投与すると有効との報告やEGFR-TKIと化学療法の逐次投与方法が同時併用法より高い効果を示したとの報告があり[23-25]、臨床試験としてもそのような投与スケジュールの有用性が示唆されている[26-28]。我々は先にNEJ005試験として、EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対してゲフィチニブに化学療法（カルボプラチン/ペメトレキセド）を同時併用する治療法とゲフィチニブと交互に投与する治療法とを比較検討したが、その結果、両者の有効性については症例数も少なく明らかな違いは認められず、有害事象は同時併用群で明らかに多く、第Ⅲ相試験ではやはり交替療法を試験治療として検討すべきとの判断に至った。

プラチナ併用療法に用いるペメトレキセドは、近年非扁平上皮癌における有効性が明らかとなり、EGFR遺伝子変異を高頻度に認める組織型にも合致するため、ゲフィチニブとの併用療法にお

いて理想的な薬剤といえる[29]。ペメトレキセドの組織型別の有効性の違いは、本剤が阻害するチミジル酸合成酵素 thymidylate synthase (TS) の発現量に関与していると考えられている[30]。さらに *In vitro* では、EGFR-TKI が TS の活性を低下させる報告もあり[31, 32]、EGFR-TKI の先行投与によって TS 活性を低下させておいて、ペメトレキセドを含むプラチナ併用療法を行う交替療法は有効性が十分期待できる。今回我々は以上の背景を踏まえて、EGFR 遺伝子変異陽性である未治療 NSCLC (非扁平上皮癌) を対象に、ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ、プラチナ併用療法 (カルボプラチン/ペメトレキセド) との交替療法を比較する第Ⅲ相試験を計画した。

## 2. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/プラチナ併用療法 (カルボプラチン/ペメトレキセド療法) 交替療法の全生存期間 (Overall survival ; OS) を比較し、交替療法群の単独療法群に対する優越性を検証する。

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoint : 無増悪生存期間、奏効率、QOL、安全性 (副作用)

## 3. 薬剤情報

本試験に用いる薬剤情報を以下に記載する。詳細については、最新の添付文書を参照すること。

### 3.1. Gefitinib

商品名 イレッサ (アストラゼネカ)

剤形 : 錠剤

用量 : 1 錠 250mg

適応症 非小細胞肺癌

概要

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR へのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害し、その結果、EGFR を発現または過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する。

毒性

第 II 相国際共同臨床試験 (本剤 250mg/日投与群) において、日本人副作用評価対象例 51 例中 50 例 (98.0%) に副作用が認められ、主な副作用は発疹 32 例 (62.7%)、下痢 25 例 (49.0%)、そう痒症 25 例 (49.0%)、皮膚乾燥 17 例 (33.3%) であった。

特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」において、安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例 (56.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例 (17.1%)、肝機能異常 369 例 (11.1%)、下痢 367 例 (11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例 (5.8%) 等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9% であった。

#### 1) 重大な副作用

急性肺障害・間質性肺炎 (1~10%未満)、重度の下痢 (1%未満)、脱水 (1%未満)、中毒性表皮壊死融解症 (1%未満)、多形紅斑 (1%未満)、肝炎 (1%未満)、肝機能障害 (10%以上)、黄疸 (1%未満)、血尿 (1%未満)、出血性膀胱炎 (1%未満)、急性膵炎 (1%未

満)

## 2) その他の副作用

全身：[1%未満];無力症、疲労、倦怠感

皮膚：[10%以上];発疹、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡等の皮膚症状  
[1~10%未満];爪の障害 [1%未満];脱毛

眼：[1%未満];結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん、眼乾燥

消化器：[10%以上];下痢 [1~10%未満];嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎  
[1%未満];口内乾燥

血液：[1%未満];白血球減少、血小板減少

肝臓：[10%以上];肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)

過敏症：[1%未満];血管浮腫、蕁麻疹

その他：[1%未満];鼻出血、INR 上昇、出血、クレアチニン上昇、発熱

## 効能・効果に関連する使用上の注意

- 1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。  
(無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。)

## 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている]
- 2) 全身状態の悪い患者 [全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある]
- 3) 肝機能障害のある患者 [本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある]

## 3.2. Carboplatin

剤形：注射液

用量：1バイアル中カルボプラチン 50, 150, 450mg 含有

### 1) 適応症

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

### 2) 薬剤概要および作用機序

白金製剤であるシスプラチンの誘導体であり、作用機序はシスプラチンと同様にDNA合成阻害である。

### 3) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者      (2) 腎障害のある患者      (3) 肝障害のある患者  
(4) 感染症を合併している患者      (5) 水痘患者      (5) 高齢者      (6) 小児

## (7) 長期間使用している患者

## 4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## ① 重大な副作用 (頻度不明)

汎血球減少等の骨髄抑制, ショック, アナフィラキシー様症状, 間質性肺炎, 急性腎不全, ファンコニー症候群, 肝不全, 肝機能障害, 黄疸, 消化管壊死, 消化管穿孔, 消化管出血, 消化管潰瘍, 出血性腸炎, 偽膜性大腸炎, 麻痺性イレウス, 脳梗塞, 肺梗塞, 血栓・塞栓症, 心筋梗塞, うっ血性心不全, 溶血性尿毒症症候群, 急性呼吸窮迫症候群, 播種性血管内凝固症候群 (DIC), 急性膵炎, 難聴

## ② 重大な副作用 (類薬)

- 1) うっ血乳頭, 球後視神経炎, 皮質盲      2) 溶血性貧血

## ③ その他の副作用

消化器: 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 大腸炎, 下痢, 口内炎, 腹痛, 便秘, 口渇

腎臓: 血尿, 蛋白尿, 乏尿

過敏症: 蕁麻疹, 発疹, 痒痒感

精神神経系: 末梢神経障害 (しびれ等), 頭痛, 耳鳴, 聴力低下, 視力障害, 眩暈, 痙攣, 異常感覚, 味覚異常, 神経過敏, 不安, 不眠

肝臓: AST 上昇, ALT 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇, ビリルビン上昇, GGT 上昇

循環器: 心電図異常 (期外収縮), 心悸亢進, 血圧上昇, 不整脈 (頻脈, 徐脈, 心房細動, 心房粗動, 房室ブロック)

電解質: 血清ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, リン, マグネシウム等の異常, 抗利尿ホルモン分泌異常症候群

皮膚: 脱毛, 色素沈着, 爪の変色, 皮膚疾患

その他: 全身倦怠感, 無力感, 尿酸上昇, 悪寒, 脱水, 体重減少, アルブミン低下, 呼吸困難, 発熱, 浮腫, 疼痛, 潮紅, ほてり, 胸部不快感, 吃逆, 注射部位反応 (発赤, 腫脹, 疼痛等), 低蛋白血症

## 5) 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと  
(2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること

## 3.3. Pemetrexed

商品名: アリムタ (日本イーライリリー)

剤形: 注射液

用量: 1 バイアル中ペメトレキセド 510mg 含有

## 1) 適応症

悪性胸膜中皮腫, 切除不能な進行, 再発の非小細胞肺癌

## 2) 薬剤概要および作用機序

複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより DNA 合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。

## 3) 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者  
(2) 高度な骨髄抑制のある患者  
(3) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

4) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者 (2) 間質性肺炎, 肺線維症, 又はこれらの疾患の既往歴のある患者 (3) 胸水又は腹水が認められる患者 (4) 腎障害のある患者  
(5) 肝障害のある患者 (6) 高齢者

5) 副作用

次のような副作用が報告されているので, 投与に際して留意すること.

①重大な副作用

骨髄抑制, 間質性肺炎, 重度の下痢, 脱水, 腎不全

②その他の副作用

内分泌系: 血糖上昇, 尿糖陽性

精神神経系: 頭痛, めまい, 感覚神経障害, 味覚異常, 感覚鈍磨, 不眠症, 傾眠, 運動神経障害

眼: 眼脂, 流涙増加, 眼球乾燥, 結膜炎

循環器: 血圧上昇, 心嚢液貯留, 動悸, 不整脈

血管障害: ほてり, 潮紅

呼吸器: しゃっくり, 咳嗽, 咽喉頭疼痛, 鼻漏, 呼吸困難, 胸水, 低酸素症

消化器: 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 大腸炎, 便秘, 下痢, 口内炎, 咽頭粘膜炎, 消化不良, 口唇炎, 胃部不快感, 腹痛, 胃炎

肝臓: AST 上昇, ALT 上昇, 血中 LDH 上昇, 血中 ALP 上昇, ビリルビン上昇, GGT 上昇, 尿中ウロビリルビン陽性

皮膚: 発疹, 掻痒症, 色素沈着, 脱毛症, 多形紅斑, 蕁麻疹

腎臓: アルブミン低下, 電解質異常, 尿潜血陽性, 蛋白尿, 総蛋白減少, BUN 上昇, 総蛋白増加

その他: 倦怠感, 発熱, CRP 上昇, 放射線照射リコール反応, 疲労, 体重減少, 熱感, 白血球増多, 好中球増多, 血小板増多, 浮腫関節痛, 感冒様症状, 顔面浮腫, 眼瞼浮腫, 悪寒, 鼻出血, 肺炎, 単球増多, 胸痛, 感染注, アレルギー反応 / 過敏症

※ ペメトレキセドの市販直後調査において, 腎障害の程度に応じて血中濃度の上昇が認められ, 投与前クレアチニン・クリアランス (Ccr) が 45~60 mL/min 未満の患者において忍容性に問題が生じ得ることから, 本剤及びシスプラチンを腎機能の低下した患者に投与する場合は, 危険性と有用性を十分考慮することとされている.

※ 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) と併用した場合, 本剤の血中濃度が上昇し副作用が増強するおそれがあり慎重に投与することとされている. 軽度から中等度の腎機能障害 (Ccr が 45~79 mL/min) の患者に半減期の短い NSAIDs (イブプロフェン, アスピリン等) を投与する場合は, 本剤投与の 2 日前から投与 2 日後の 5 日間, あるいは, 半減期の長い NSAIDs (ナブメトン, ナプロキセン, ピロキシカム等) を投与する場合は, 本剤投与の 5 日前から投与 2 日後の 8 日間, できる限り併用を控えるよう, また, 併用が必要な場合は, 骨髄抑制, 腎毒性, 消化器毒性などの本剤副作用が増強するおそれがあるので, 患者の状態を十分に観察することとされている.

#### 4. 本試験で用いる病期分類基準

2009年に新しく発行された新TNM分類（第7版）、新病期分類により臨床病期を決定する。

新たなT因子, M因子

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 ( ≤ 2cm )	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 ( > 2-3 cm )	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 ( ≤ 5 cm )	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 ( > 5-7 cm )	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 ( ≥ 7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

新たな病期分類

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a, b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a, b

(J Thoracic Oncol 2(8); 706-714: :2007より抜粋)

##### T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の存在が判定できない,あるいは画像上または気管支鏡的には観察できないが  
喀痰または気管支洗浄液中に悪性細胞が存在する

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 腫瘍の最大径が3cm以下で,肺組織または臓側胸膜に囲まれており,気管支鏡的に癌浸潤が葉気管支より中枢に及ばないもの(即ち主気管支に及んでいない)

T1a: 腫瘍最大径が2cm以下

T1b: 腫瘍最大径が2cmより大きく3cm以下

T2: 腫瘍最大径が3cmより大きく7cm以下あるいは,以下のいずれかであるもの。(もし腫瘍

径が5 cm以下であればT2aに分類される)

- ・主気管支に浸潤が及ぶが、腫瘍の中核側が気管分岐部より2 cm以上離れている。
- ・臓側胸膜に浸潤が及んでいる。
- ・肺門に及ぶ病変により無気肺あるいは閉塞性肺炎があるが、一側肺全体に及ばない。

T2a: 腫瘍最大径が3 cm より大きく5 cm以下

T2b: 腫瘍最大径が5 cm より大きく7 cm以下

T3: 腫瘍径が7 cm以上あるいは、大きさと無関係に隣接臓器、即ち胸壁 (superior sulcus tumor を含む)、横隔膜、横隔神経、縦隔胸膜、壁側心膜のいずれかに直接浸潤する腫瘍; または、腫瘍が気管分岐部から2 cm未満に及ぶ<sup>a</sup> が、気管分岐部に浸潤のないもの; または、無気肺あるいは閉塞性肺炎が一側肺全体に及ぶか、あるいは、同一肺葉内に独立した腫瘍結節 (群) があるもの。

T4: 大きさと無関係に縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部に浸潤の及ぶ腫瘍; 対側肺葉内に存在する独立した腫瘍結節 (群); 悪性胸水を伴う腫瘍<sup>b</sup>

#### N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節が判定できない

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 同側気管支周囲および/または同側肺門リンパ節および肺内リンパ節転移で、原発腫瘍の直接浸潤を含む

N2: 同側縦隔リンパ節転移および/または気管分岐部リンパ節転移

N3: 対側縦隔、対側肺門、同側または対側斜角筋前、または鎖骨上窩リンパ節転移

#### M-遠隔転移

MX: 遠隔転移が判定できない

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移がある

M1a: 対側の他肺葉に存在する独立した腫瘍結節 (群); 胸膜結節または悪性胸水 (あるいは心嚢水) をともなう腫瘍<sup>b</sup>

M1b: 遠隔転移

a 大きさと無関係に浸潤が気管支壁内に限局している表層浸潤型の腫瘍がときにあり、その場合、進展が主気管支に及ぶ者でもT1とする。

b 肺癌と関係のある胸水 (及び心嚢水) の多くは腫瘍によるものである。しかし、まれに胸水 (及び心嚢水) が複数回の細胞病理学的検査で陰性で、かつ非血性で非滲出性の場合がある。このような条件が満たされ、臨床的に浸出液が腫瘍と関係ないと判断される場合は、これを病期判定の要素から除外し、患者をT1, T2, T3またはT4と分類する。

## 5. 症例の登録規準

### 5.1. 選択規準

- 1) 組織学的・細胞学的に NSCLC (非扁平上皮癌) と診断された症例 (術後再発症例も可)
- 2) 病期 IIIB, IV 期、術後再発で根治的放射線治療や手術療法の適応がない症例
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される EGFR 変異 (exon 19 deletions, L858R, L861Q, G719A, G719C, G719S) を有する症例
- 4) RECIST による測定可能病変を有する症例 (最長径が、従来型 CT で 10mm 以下のス



ライス厚で 20mm 以上、5mm 以下の連続再構成アルゴリズムを用いたヘリカル CT で 10mm 以上の病変を有する症例)

- 5) 化学療法歴のない症例 (UFT による術後補助療法や胸腔内 OK-432 投与の前治療は可とするが、それぞれの最終投与日から 2 週間以上が経過していること)
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) PS0-1 (ECOG)
- 8) 骨髄、肝、腎機能正常例 (原則として下記の数値を満たしている症例)

好中球数	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
血小板	$\geq 10 \text{ 万}/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 9.0 \text{ g/dl}$
AST、ALT	$\leq$ 各施設の正常値上限の 2 倍
血清総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
クレアチニンおよび Ccr	$\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ かつ $\text{Ccr} \geq 45 \text{ mL/min}$ (※)
PaO <sub>2</sub> または SpO <sub>2</sub>	$\geq 60 \text{ Torr}$ または 95%

※Male:  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}$

Female:  $\text{Ccr} = [\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / \{\text{Cr} \times 72\}] \times 0.85$

- 1.0) 3 カ月以上生存が期待される症例
- 1.1) 文書同意の得られた症例

## 5.2. 除外規準

- 1) CT 画像から間質性肺炎または肺線維症が臨床的に問題となると判断される症例
- 2) ゲフィチニブに感受性がないと予想される EGFR 変異 (T790M) を有する症例
- 3) 症状のある脳転移を有する症例 (脳転移に対する放射線治療後に症状が消失した場合は登録可)
- 4) 原発巣に対する放射線治療を受けた症例 (脳転移、骨転移に対する姑息照射は併用可)
- 5) 重篤な合併症 (コントロール不良の心・肺・肝・腎疾患、糖尿病など) を有する症例
- 6) 著明な吸収不良症候群、消化管機能に影響のある疾患 (胃全摘後、胃、十二指腸潰瘍、活動性の炎症性腸疾患など) を有する症例
- 7) ステロイド全身投与を 4 週間以上受けている症例、又は中止後 2 週間以内の症例
- 8) 排液を要する体液貯留を有する症例 (ドレナージ後、症状が安定している場合は登録可)
- 9) 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性 (意志) のある女性、又は避妊の意志のない男性
- 1.0) 上記以外に、ゲフィチニブの投与に際して、禁忌と判断される症例
- 1.1) 活動性のある重複癌を有する症例 (ただし、粘膜内癌及び根治的治療後 5 年以上再発を認めない重複癌は登録可とする)
- 1.2) その他、担当医師が不相当と判断した症例

## 6. EGFR 遺伝子変異の検査方法

EGFR 遺伝子変異は PNA-LNA PCR clamp 法などの高感度法で同定する (検査の種類は問わない)。埼玉医科大学へ検査を依頼することもできる。

以下に埼玉医科大学に検査を依頼する場合の詳細を示す (他の検査会社に委託する場合はほ

ば同じ手順で良いと考えられるが、詳細は各社の施設担当者等に確認することが望ましい。

6.1. 非小細胞肺癌未診断で細胞検体提出の場合

- ① 担当医師は、気管支鏡検査や胸水採取などの検査時に細胞診検体の一部を細胞浮遊液とし室温保存する（下記を参照）。

**【気管支洗浄液、ブラッシング液、胸水など、細胞成分の少ない液】**

1. 遠心器で遠心し、上清を 200 $\mu$ l 程度残して捨てる。
2. 細胞を再懸濁して、2ml スクリューキャップ付きチューブに移す。
3. 200 $\mu$ l の RLT buffer を加え、よく混ぜる。
4. 室温にて保存し、埼玉医大呼吸器内科に送る。

**【喀痰などの粘稠性の高い液】**

1. PBS や生食で薄め（5 ml 程度まで）、よくほぐす。
2. 攪拌した液 500 $\mu$ l を 2ml スクリューキャップ付きチューブに移す。
3. 同量の RLT buffer を加えてよく混ぜる
4. 室温にて保存し、埼玉医大呼吸器内科に送る。

**【生検組織】**

大きさ：全量で 3mm 角以下（または縦×横×高さ < 25mm<sup>3</sup> 以下）

1. ディスポーザブルの小プラスチックシャーレなどの上で、新しいカミソリまたはメスで良く刻む
2. 2ml スクリューキャップ付きチューブに移して 200 $\mu$ l の RLT Buffer を加える（Buffer に懸濁させながら移すと良い）
3. 室温にて保存し、埼玉医大呼吸器内科に送る。

**【パラフィン切片】**

組織片の大きさにも依存しますが一般的に

1. 他の検体の一部が混ざらないよう、新しい断面で厚さ 10-20 micro 位の切片を切る。
2. 切片複数枚を 1本の 2ml スクリューキャップ付きチューブに移す。
3. 室温にて保存し、埼玉医大呼吸器内科に送る。

**【ホルマリンに浸けた組織】**

大きさ：全量で 3mm 角以下（または縦×横×高さ < 25mm<sup>3</sup> 以下）

1. PBS で 2度洗ってホルマリンを除去する
2. ディスポーザブルの小プラスチックシャーレなどの上で、新しいカミソリまたはメスで良く刻む
3. 2ml スクリューキャップ付きチューブに移して 200 $\mu$ l の RLT Buffer を加える（Buffer に懸濁させながら移すと良い）
4. 室温にて保存し、埼玉医大呼吸器内科に送る。

- ② 担当医師は、原則として細胞診で非小細胞肺癌（非扁平上皮癌組織が本試験の対象）を確認後、患者に付番し匿名化を行い施設内連結表に記入する。
- ③ 担当医師は、検体ラベルを貼り付けた検体を宅急便にて埼玉医科大学呼吸器内科に送付する。その際、サンプルはスクリューキャップの 2.0ml のチューブに入れ、チャック付きのポリ袋に入れ、クッション付きの封筒に入れて室温送付とする。宅急便はクロネコヤマトとし埼玉医大の着払いとする。

**【検体送付先】**

埼玉医科大学呼吸器内科研究室内 EGFR 検索係

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 3 8

電話：049-276-1192 ファックス：049-276-1192

- ④ 埼玉医科大学呼吸器内科研究室で PNA-LNA PCR clamp 法にて EGFR 遺伝子変異を検索し、検体受け取り後 1 週以内で判定する。結果を当該施設主治医に通知する。

6.2. 非小細胞肺癌既診断でパラフィン切片提出の場合

- ① 手術後などのパラフィンブロック、生検組織（癌組織が存在するもの）が検体の場合、

担当医師は、選択規準および対象の除外規準に従って症例を選択し、患者の同意を得た後に組織検体を準備する。

- ② 担当医師登録票に必要事項を記入し、患者に付番し匿名化を行い施設内連結表に記入する。
- ③～④ 上記と同じ手順

## 7. 症例の登録

- ① 本登録の適格性に適合していることが確認され、さらに患者の同意を取得した後に行う。担当医師は、症例登録票（付録 C）に必要事項を記入し、ファックスにて TCOG 登録センターに連絡し登録を行う。その際、患者に付番し匿名化を行い、連結表に記入する。

<p><b>NPO 法人東京がん化学療法研究会 (TCOG) 登録センター</b></p> <p>ファックス： 03 (5401) 5025</p> <p>電話： 03 (5401) 5020</p> <p>住所：〒105-0013 東京都港区浜松町 1-23-2 山下ビル 3 階</p> <p>受付時間：月～金 午前 9 時～午後 5 時 (受付時間後の FAX は翌受付日の取扱い) (土曜、日曜、祝祭日、4/29～5/5、8/13～8/16、12/29～1/4 は除く。)</p>
--

- ② 登録センターは症例登録票より登録の可否を確認する。登録可能の場合、無作為にゲフィチニブ単独群、もしくはゲフィチニブ、化学療法交替療法群に割付け、割り付け結果報告書（付録 D）を作成し、担当医師にファックス送付する。登録不可の場合も担当医師に割り付け結果報告書（付録 D）をファックス送付し、登録不可であること連絡する。さらに、登録結果を東北大学の試験事務局に連絡する。
- ③ QOL 調査票「ケアノート」を配布した後、指示された治療を開始する。

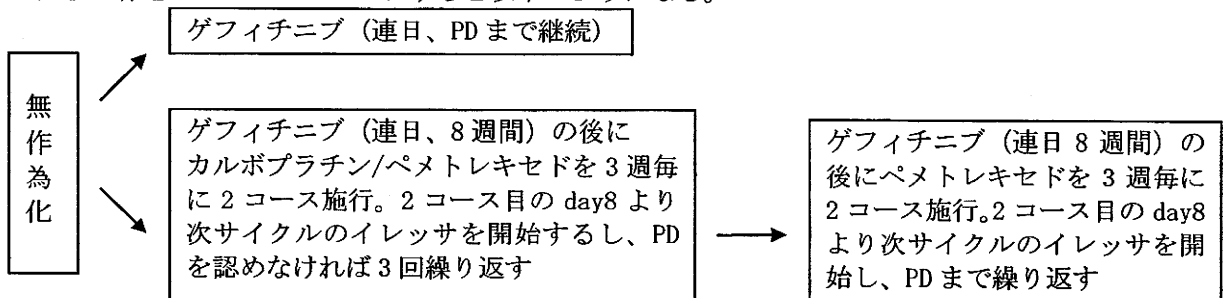
## 8. 試験方法

### 8.1. 治療前の検査

「6. EGFR 遺伝子変異の検査方法」で示されたように高感度検査法を用いて、悪性細胞の存在が明らかにされた患者検体（組織診検体または細胞診検体）における EGFR 遺伝子変異の有無を検索する。

### 8.2. 投薬方法

試験全体をまとめてシェーマにすると以下のようになる。



事前調整因子： 性別、新臨床病期 (2009 年 UICC 改定版) (IIIB 期/IV 期/術後再発)  
EGFR 遺伝子変異の種類 (Deletion/L858R/その他)

#### ◆ゲフィチニブ単独療法

ゲフィチニブは毎朝ほぼ同じ時刻に 1 錠 (250mg/日) を連日内服し、休薬または中止規準に合致するまで継続する。原則として入院で導入し外来治療に移行する。

◆ゲフィチニブ/プラチナ併用療法交替療法

ゲフィチニブ 250 mg/日を 8 週間投与後にカルボプラチン (AUC 6.0) /ペメトレキセド (500 mg/m<sup>2</sup>) 療法を 2 コース施行する交替療法を、明らかな増悪その他の中止基準に合致するまで繰り返す。各カルボプラチン/ペメトレキセド療法の 2 コース目 day8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法は原則 6 コースまでとして、その後は同じ要領でゲフィチニブ 8 週間投与後にペメトレキセド単剤 (500 mg/m<sup>2</sup>) 維持療法を 2 コース施行する交替療法を、明らかな増悪その他の中止基準に合致するまで繰り返す。なお、ペメトレキセド治療の開始 1 週間以上前から葉酸およびビタミン B12 を併用し、本プロトコール治療期間はそれらを継続する。

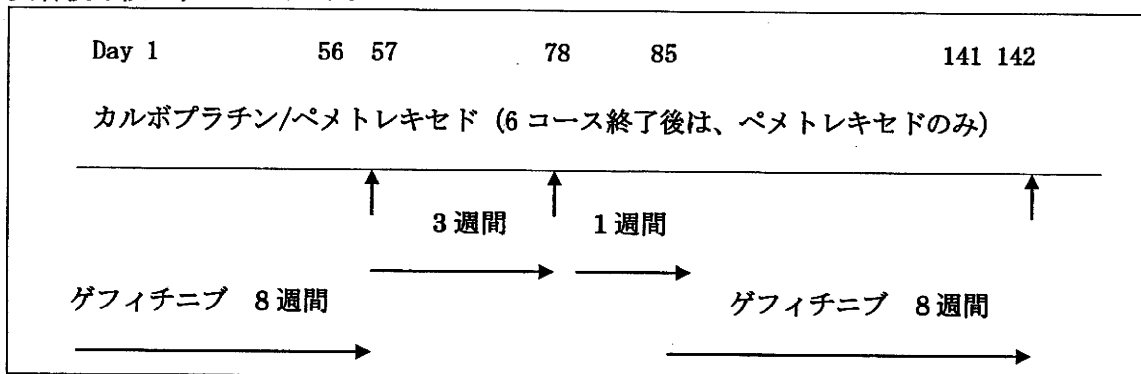
カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法の時

	投与量	投与スケジュール
ゲフィチニブ	250 mg	Day 1-56
カルボプラチン+ペメトレキセド	AUC 6+500 mg/m <sup>2</sup>	Day 57, 78 注意！ 各交替療法のカルボプラチン/ペメトレキセド療法の 2 コース目 Day 8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。

ペメトレキセド維持療法の時

	投与量	投与スケジュール
ゲフィチニブ	250 mg	Day 1-56
ペメトレキセド	500 mg/m <sup>2</sup>	Day 57, 78 カルボプラチン+ペメトレキセド (上記スケジュールにより最大 6 コースまで) の終了後にゲフィチニブと交互に 2 コース (3 週毎) を繰り返す 注意！ 各交替療法のペメトレキセド療法の 2 コース目 Day 8 から、次コースのゲフィチニブを開始する。

交替投与法スケジュールのシエーマ



Folic acid 0.5mg/day p. o. 治療開始 7 日以上前から連日服薬  
Vitamin B12 1000μg i. m. 治療開始 7 日以上前, 以降 9 週間毎

- ※ 治療サイクルは 3 週 1 コースとし, 6 コースまでとする。
- ※ 葉酸製剤のうち, 例えば「フォリアミン錠」(日本製薬) は, 1 錠 5mg であり, 薬局等で 1 日分 0.5mg として粉砕調合する。また, 「調剤用パンビタン末」には, 葉酸として 0.5mg (パンビタン末として 1.0g) が設定されている。
- ※ CBDCA の投与量は Calvert の計算式により求める。(下記の「投与量の計算」参照)