

201119035A

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 23 年度 総括・分担報告書

研究代表者 井上 彰

平成 24 年 (2012) 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	88
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	90
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	92
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	94
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	96
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	98
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	100
吉澤 弘久	
8. 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	102
磯部 宏	

9.	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	104
	森田 智視	
10.	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	107
	前門戸 任	
11.	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	109
	湊 浩一	
12.	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	111
	臼井 一裕	
13.	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	113
	木下 一郎	
14.	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	116
	原田 敏之	
15.	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	118
	藤田 結花	
16.	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	120
	守 義明	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	122
IV.	研究成果の刊行物・別刷	127

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、試験治療群の確定をふまえて試験プロトコルを固定し、昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける第 III 相試験を開始した。

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・日本医科大学医学研究科 教授
西條康夫・新潟大学大学院医歯学総合研究科 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
磯部 宏・KKR 札幌医療センター 腫瘍センター長
森田智視・横浜市立大学大学院医学群 教授
前門戸任・宮城県立がんセンター研究所 医療部長
湊 浩一・群馬県立がんセンター 医療局長
臼井一裕・NTT 東日本関東病院 医長
木下一郎・北海道大学大学院医学系研究科 講師
原田敏之・北海道社会保険病院呼吸器センター 医長
藤田結花・国立病院機構旭川医療センター 内科医長
守 義明・岩手県立中央病院 医長

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癌剤であるカルボプラチン、ペメトレキセドを併用した新たな治療法を第 III 相試験として比較し、全生存期間における新治療法の標準療法に対する優越性を検証する。

（倫理面への配慮）

本研究はすべて、「ヘルシンキ宣言」および「臨床試験に関する倫理指針」に従って実施され、特に IRB 審査承認が得られた説明文書による説明と自由意思による文書同意、個人情報保護の厳守を徹底するものとする。

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

C. 研究結果

本年度は、昨年度から継続していた無作為化第 II 相試験の結果をふまえ、第 III 相試験における

新治療群を決定し、同試験プロトコルを確定した。そして、同じく昨年度に構築した多施設共同研究グループにおける協議を経て、2011年10月に第III相試験が開始された。

D. 考察

進行非小細胞肺癌の薬物療法におけるEGFR遺伝子変異に基づいた個別化の流れは近年国際的にも浸透し、EGFR阻害剤の単剤療法は標準療法として認識されている。今後は、同剤を用いたさらに効果の高い治療法の確立が望まれており、本研究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. Asahina H, Oizumi S, Inoue A, Kinoshita I, Ishida T, Fujita Y, Sukoh N, Harada M, Maemondo M, Saijo Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nukiwa T, et al. Phase II Study of Gefitinib Readministration in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Previous Response to Gefitinib. *Oncology-BASEL* 79: 423-429, 2011.
2. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring

sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol* 6(8): 1413-7, 2011

3. Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, Hutchinson K, Ohashi K, Somwar R, Wang L, Amato KR, Arcila M, Sos ML, Socci ND, Viale A, de Stanchina E, Ginsberg MS, Thomas RK, Kris MG, Inoue A, et al. Optimization of Dosing for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer with Evolutionary Cancer Modeling. *Sci Transl Med* 3: 90ra59, 2011.
4. Imamura F, Nishio M, Noro R, Tsuboi M, Ikeda N, Inoue A, et al. Randomized Phase II Study of Two Schedules of Carboplatin and Gemcitabine for Stage IIIB and IV Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (JACCRO LC-01 Study). *Chemotherapy* 57: 357-62, 2011.
5. Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Nukiwa T, Prockop DJ. Mesenchymal Stromal Cells Protect Cancer Cells From ROS-induced Apoptosis and Enhance the Warburg Effect by Secreting STC1. *Mol Ther.* 20(2): 417-423, 2012.
6. Huqun, Ishikawa R., Zhang J., Miyazawa H., Goto Y., Shimizu Y., Hagiwara K, and Koyama N. Enhancer of zeste homolog 2 is a novel prognostic biomarker in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2011.
7. Kim S. T., Jung H.Y., Sung J.S., Jo U.H., Tanaka T., Hagiwara K, Park K.H., Shin S.W., Kim J.S. and Kim Y.H. Can Serum be Used for Analyzing the EGFR Mutation Status in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer? *Am J Clin Oncol*, 2012.
8. Ebara T., Kawamura H, Kaminuma T, Okamoto M, Yoshida D, Okubo Y, Takahashi T, Sakaguchi H, Kobayashi K, Yoshitaka A, Nakano T, Hemithoracic intensity-modulated radiotherapy using helical tomotherapy for patients after pneumonectomy, *J of Radiation Research* (in press).
9. Shimokawa T, Seike M, Soeno C, Uesaka H, Miyanaga A, Mizutani H, Kitamura K, Minegishi Y, Noro R, Okano T, Yoshimura A, Gemma A. Enzastaurin has anti-tumour effects in lung cancers with overexpressed JAK pathway

- molecules. *Br J Cancer*. 2012. [Epub ahead of print].
10. Yoshii N, Suzuki T, Nagashima M, Kon A, Kaki-hata K, Gemma A. Clarification of clinical features of interstitial lung disease induced by irinotecan based on postmarketing surveillance data and spontaneous reports. *Anti-cancer Drugs*. 2011 Jul; 22(6) : 563-8.
 11. Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosai-hira S, Okano T, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, Gemma A. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol*. 2011 Apr; 6(4) : 801-7.
 12. Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehirra M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, Saijo Y. Mesenchymal Stromal Cells Promote Tumor Growth Through the Enhancement of Neovascularization. *Mol Med*, 2011; 17 : 579-87.
 13. 當麻景章 西條 康夫 新しい肺癌診療 : ガイドラインの考え方 カレントセラピー 29 : 1052, 2011.
 14. Akie K, Oizumi S, Ogura S, Shinagawa N, Kikuchi E, Fukumoto S, Harada M, Kinoshita I, Kojima T, Harada T, Fujita Y, Ohsaki Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. Phase II Study of Irinotecan plus S-1 Combination for Previously Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer : Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0601. *Oncology* 81(2) : 84-90, 2011.
 15. Morita S, Oizumi S, Minami H, Kitagawa K, Komatsu Y, Fujiwara Y, Inada M, Yuki S, Kiyota N, Mitsuma A, Sawaki M, Tanii H, Kimura J, Ando Y. Phase I dose-escalating study of panobinostat (LBH589) Administered intravenously to Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2011 in press.
 16. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax* 66(12) : 1072-7, 2011.
 17. Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Kinoshita I, Shinagawa N, Kikuchi J, Kato M, Inoue T, Katoh N, Onimaru R, Shirato H, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Phase I study of concurrent real-time tumor-tracking thoracic radiation therapy with paclitaxel and carboplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 74(2) : 248-52, 2011.
 18. Aogi K., Yoshizawa H. et al. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. In press.
 19. Mifune D., Yoshizawa H. et al. Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. *J Med Case Reports*. 8 : 1413-7. 2011.
 20. Miyabayashi T., Yoshizawa H. et al. Vaccination with CD133(+) melanoma induces specific Th17 and Th1 cell-mediated antitumor reactivity against parental tumor. *Cancer Immunol Immunother*. 11 : 1597-608. 2011.
 21. Watanabe S., Yoshizawa H. et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy : *a retrospective analysis*. 11 : 1-7. 2011.
 22. 吉澤弘久. 肺癌治療薬. 医薬ジャーナル 47 : 180-4. 2011.
 23. 吉澤弘久. 韓国における産学官連携による臨床試験実施体制. 医薬ジャーナル 47 : 63-6. 2011.
 24. 田中洋史, 吉澤弘久 他. 肺がん化学療法時の悪心・嘔吐の実態. 臨床腫瘍プラクティス 7 : 329-36. 2011.
 25. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S, Otsuka K, Kaji R, Tomii K, Iwasaku M, Nishiyama A, Hayashi H, Morita S, Ishida T. Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer : Clinical benefit with optimal patient selection. *Lung Cancer*. 2011 [Epub ahead of print].
 26. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis com-

- bined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 2011 ; 16(2) : 326-331, 2011.
27. **Usui K**, Ushijima T, Tanaka Y, Tanai C, Noda H, Abe N, Horiuchi H, Ishihara T. The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of non-small cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases. *Pulmonary medicine* 2011.
 28. Kikuchi J, **Kinoshita I**, Shimizu Y, Kikuchi E, Takeda K, Aburatani H, **Oizumi S**, Konishi J, Kaga K, Matsuno Y, Birrer MJ, Nishimura M and Dosaka-Akita H. Minichromosome maintenance (MCM) protein 4 as a marker for proliferation and its clinical and clinicopathological significance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 229-237.
 29. Takeuchi S, Zhao S, Kuge Y, Zhao Y, Nishijima K, Hatano T, Shimizu Y, **Kinoshita I**, Tamaki N and Dosaka-Akita H. 18F-fluorothymidine PET/CT as an early predictor of tumor response to treatment with cetuximab in human lung cancer xenografts. *Oncol Rep* 2011 ; 26 : 725-730.
 30. Tomoya Kawaguchi, Minoru Takada, Masahiko Ando, Kyoichi Okishio, Shinji Atagi, **Yuka Fujita**, Yoshio Tomizawa, Kenji Hayashihara, Yoshio Okano, Fumiaki Takahashi Rhusei Saito, Akihito Matsumura, Atsuhisa Tamura. A multi-institutional phase II trial of consolidation S-1 after concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for locally advanced non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 48 : 672-677, 2012.
 31. Masaaki Kawahara, Akihito Kubo, Kiyoshi Komuta, **Yuka Fujita**, Yoshiaaki Sasaki, Masanori Fukushima, Takashi Daimon, Kiyoyuki Furuse, Michiaki Mishima, Tadashi Mio. A Phase I Study Amrubicin and Fixed Dose of Irinotecan (CPT-11) in Relapsed Small Cell Lung Cancer : Japan Multinational Trial Organization LC0303. *Journal of thoracic oncology*. [Epub ahead of print].
2. 学会発表
 1. **Inoue A**, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Final overall survival results of NEJ002, a phase III trial comparing gefitinib to carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7519).
 2. **Inoue A**. Evidences of EGFR-targeted therapy for NSCLC in Asia. 16th Congress of APSR (Symposium 16), Shanghai, 2011.
 3. **Inoue A**. Molecular mechanisms of resistance to EGFR-TKI. 16th Congress of APSR (Symposium 18), Shanghai, 2011.
 3. その他

特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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/カルボプラチン/
ペメトレキセド併用療法との第Ⅲ相比較試験 (NEJ009)
(UMIN ID : UMIN000006340)

平成23年8月31日 Version1.0 作成

平成23年12月26日 Version1.1 改訂

North-East Japan Study Group

北東日本研究機構

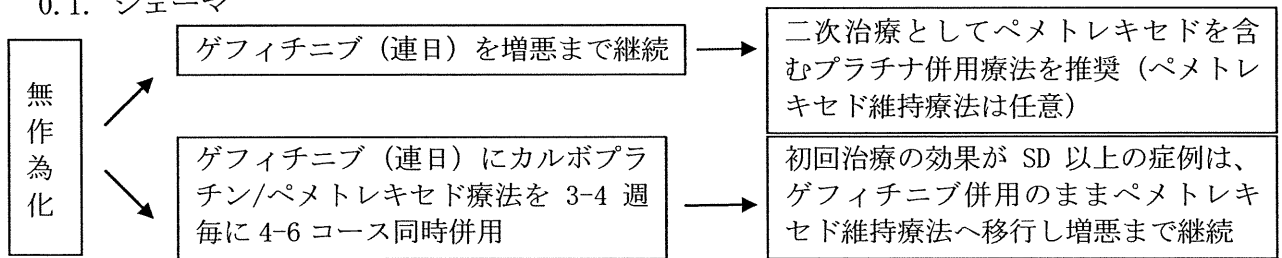
目次

0. 概要	4
0.1. シェーマ.....	4
0.2. 目的.....	4
0.3. 症例の登録規準.....	4
0.4. <i>EGFR</i> 遺伝子変異の同定方法.....	5
0.5. 治療方法.....	5
0.6. 予定登録数と登録期間.....	5
1. 背景	6
2. 目的	7
3. 薬剤情報	7
3.1. Gefitinib.....	7
3.2. Carboplatin.....	8
3.3. Pemetrexed.....	8
4. 本試験で用いる病期分類基準	9
5. 症例の登録規準	11
5.1. 選択規準.....	11
5.2. 除外規準.....	11
6. <i>EGFR</i>遺伝子変異の同定方法	12
6.1. 非小細胞肺癌未診断で細胞検体提出の場合.....	12
6.2. 非小細胞肺癌既診断でパラフィン切片提出の場合.....	13
7. 症例の登録	13
8. 試験方法	14
8.1. 治療前の検査.....	14
8.2. 投薬方法.....	14
8.3. 併用療法.....	15
8.4. 副作用対策.....	15
8.5. 次コース投与開始基準および減量基準.....	16
8.6. 支持療法.....	18
9. 試験治療の終了（中止）基準	18
10. 後治療	19
11. 評価	19
11.1. 検査スケジュール.....	19
11.2. 奏効率（Response rate）.....	20
11.3. 無増悪生存期間（PFS）.....	21
11.4. ゲフィチニブ単独療法群における二次治療増悪日までの期間.....	21
11.5. 全生存期間（OS）.....	21
11.6. QOL評価.....	21
11.7. 有害事象.....	21
12. 統計学的事項	22
12.1. 症例の取り扱いと解析対象集団.....	22
12.2. 解析の目的（主たる仮説）.....	22
12.3. 主要評価項目の解析.....	22
12.4. 副次評価項目の解析.....	22
12.5. 有意水準および解析ソフトウェア.....	22
12.6. 中間モニタリングおよび中間解析.....	22

12.7. 目標症例数と設定根拠.....	23
12.8. データマネジメント.....	23
13. 実施期間.....	23
14. 有害事象の評価・報告.....	24
14.1. 有害事象の定義.....	24
14.2. 評価方法.....	24
14.3. 重篤な有害事象の報告手順.....	24
14.4. 重篤な有害事象の対応手順.....	25
15. 症例記録用紙.....	26
16. データモニタリング.....	26
17. 試験を遂行する上で重要な事柄.....	26
17.1. 個人の人権への対策.....	26
17.2. 被験者の同意.....	27
18. 試験実施計画書の遵守.....	27
19. 試験全体の中止.....	27
20. 試験の安全性の確保.....	27
20.1. 担当医と施設責任者の責務.....	27
20.2. 試験総括医師／事務局の責務.....	27
20.3. 効果安全性評価委員会の責務.....	28
21. 成績の公表.....	28
22. 試験組織.....	28
22.1. 試験総括医師.....	28
22.2. 009 試験分担医師.....	28
22.3. 試験調整アドバイザー.....	28
22.4. 効果・安全性評価委員.....	28
22.5. 生物統計アドバイザー.....	28
22.6. 試験事務局.....	29
22.7. 登録センター.....	29
22.8. PNA-LNA PCR clamp法検査者および管理者.....	29
22.9. 試験候補施設（注）.....	29
23. 文 献.....	32
24. 付録・添付資料	
付録 A-1 説明文書—肺癌の患者さんへの説明文	
付録 A-2 同意書	
付録 B 第Ⅲ相試験施設匿名化連結表	
付録 C 症例登録票	
付録 D 割付結果報告書	
付録 E 症例記録用紙	
付録 F 重篤な有害事象に関する報告書	
付録 G 重篤な有害事象に関する勧告書	
付録 H 重篤な有害事象発生時の対応・報告フローチャート	
付録 I ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）	
付録 J 臨床研究の倫理指針	
付録 K 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）	
付録 L QOL 調査票	

0. 概要

0.1. 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）、喫煙歴（なし/あり）

0.2. 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/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法の全生存期間を比較し、併用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（ゲフィチニブ単独群では二次治療後の増悪までの期間も調べる）、奏効率、QOL、安全性（有害事象）

0.3. 症例の登録規準

選択規準

- 1) 病理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（同側肺葉内転移（T4）を有する IIIA 期症例も可）
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される *EGFR* 活性型遺伝子変異（exon 19 deletions, L858R, L861Q, G719A, G719C, G719S）を有する症例
- 4) RECIST (version1.1) による測定可能病変を有する症例（腫瘍の長径が 10mm 以上もしくは腫大リンパ節の短径が 15mm 以上）
- 5) 化学療法歴のない症例（術前・術後補助療法施行例では、治療終了から半年以上経過していれば登録可、胸膜癒着目的の胸腔内 OK-432 投与からは 2 週間以上経過していれば可）
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) Performance Status (ECOG) 0-1
- 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	≥ 2,000/mm ³
血小板	≥ 10 万/mm ³
ヘモグロビン	≥ 9.0 g/dl
AST、ALT	≤ 各施設の正常値上限の 2 倍
血清総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dl
クレアチニンおよび Ccr	≤ 1.5 mg/dl かつ Ccr ≥ 45 mL/min（計算値または実測値）
PaO ₂ または SpO ₂	≥ 60 Torr または 95%

- 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* 耐性遺伝子変異 (T790M) を有する症例
 - 3) 術前・術後補助療法としてゲフィチニブかペメトレキセドが用いられた症例
 - 4) 症状のある脳転移を有する症例 (放射線治療後に症状が消失した場合は登録可)
 - 5) 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)
 - 6) 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
 - 7) HBs 抗原陽性か、HBc 抗体または HBs 抗体陽性で HB ウィルス DNA が検出感度以上の症例
- ※付録 K「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」を参照
- 8) 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
 - 9) ステロイド (外用、吸入を除く) または免疫抑制剤を使用中又は中止後 2 週間以内の症例
 - 10) 排泄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)
 - 11) 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
 - 12) 上記以外に、ゲフィチニブ、カルボプラチン、ペメトレキセドの投与に際して、禁忌と判断される症例
 - 13) 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)
 - 14) その他、担当医師が不適当と判断した症例

0.4. *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)。

0.5. 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/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法

ゲフィチニブの投与法は単独療法と同じ。

加えて、カルボプラチン (AUC 5.0) /ペメトレキセド (500 mg/m²) 療法 (3-4 週間隔) を 4-6 コース併用する。その間、明らかな増悪その他の中止基準に合致しなければ、ペメトレキセド単剤 (500 mg/m²) による維持療法へ移行し、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 (ゲフィチニブはペメトレキセド維持療法期間中も併用する)。

※両群において、治療前と治療開始後 8 週間 (毎週)、および半年毎に QOL 調査を実施する。

0.6. 予定登録数と登録期間

予定登録数 340 例 (各群 170 例)

※途中、各群 40 例までの PFS を比較し、単独療法群に対する併用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 (5%以下) 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 10 月～2015 年 9 月予定 (4 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。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に限定してゲフィチニブを用いる第Ⅱ相試験が我が国から複数報告され、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[4-10]、それら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]。一方、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試験では、探索的に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、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]。また、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、海外からも同様の報告が続き、現在ではEGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対する初回EGFR-TKI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、化学療法併用群と化学療法単独群との比較試験（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。事実、NEJ002試験の事後解析では、全治療経過中にゲフィチニブ、プラチナ製剤およびペメトレキセド（またはドセタキセル）を全て使い切った患者群の生存期間中央値は約3年と極めて良好であった[22]。

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化学療法を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・安全性については明らかな違いは認められず、前者が利便性に優ると判断した。なお、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、EGFR-TKIとの併用療法において理想的な薬剤といえる[16]。

以上より我々は、EGFR遺伝子変異陽性である未治療NSCLC（非扁平上皮癌）に対する初回治療として、標準療法であるゲフィチニブ単独療法と新治療であるゲフィチニブ、カルボプラチン、ペメトレキセド併用療法とを比較する第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/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法の全生存期間 (Overall survival ; OS) を比較し、併用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 (ゲフィチニブ単独群では二次治療後の増悪までの期間も調べる)、奏効率、QOL、安全性 (有害事象)

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・間質性肺炎発症症例数 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, 尿中ウロビリリン陽性
- 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, 浮腫閑, 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, 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2 cm以下
- T1b: 腫瘍最大径が2 cmより大きく3 cm以下
- T2: 腫瘍最大径が3 cmより大きく7 cm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,腫瘍の中枢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^a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;同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^b

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^a

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) 病理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
 （同側肺葉内転移（T4）を有する IIIA 期症例も可）
- 3) ゲフィチニブに感受性があると予想される *EGFR* 活性型遺伝子変異（exon 19 deletions, L858R, L861Q, G719A, G719C, G719S）を有する症例
- 4) RECIST (version 1.1) による測定可能病変を有する症例（腫瘍の長径が 10mm 以上
 もしくは腫大リンパ節の短径が 15mm 以上）
- 5) 化学療法歴のない症例（術前・術後補助療法施行例では、治療終了から半年以上
 経過していれば登録可、胸膜癒着目的の胸腔内 OK-432 投与からは 2 週間以上経過
 していれば可）
- 6) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 7) Performance Status (ECOG) 0-1
- 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	≥ 2,000/mm ³
血小板	≥ 10 万/mm ³
ヘモグロビン	≥ 9.0 g/dl
AST、ALT	≤ 各施設の正常値上限の 2 倍
血清総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dl
クレアチニンおよび Ccr	≤ 1.5 mg/dl かつ Ccr ≥ 45 mL/min（計算値※または実測値）
PaO ₂ またはSpO ₂	≥ 60 Torr または 95%

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

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

- 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

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* 耐性遺伝子変異（T790M）を有す
 る症例

- 3) 術前・術後補助療法としてゲフィチニブかペメトレキセドが用いられた症例
- 4) 症状のある脳転移を有する症例（放射線治療後に症状が消失した場合は登録可）
- 5) 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）
- 6) 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
- 7) HBs 抗原陽性か、HBc 抗体または HBs 抗体陽性で HB ウィルス DNA が検出感度以上の症例
※付録 K「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」を参照
- 8) 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
- 9) ステロイド（外用、吸入を除く）または免疫抑制剤を使用中又は中止後 2 週間以内の症例
- 10) 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）
- 11) 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
- 12) 上記以外に、ゲフィチニブ、カルボプラチン、ペメトレキセドの投与に際して、禁忌と判断される症例
- 13) 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）
- 14) 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）。※同検査は、原則的に各施設が契約している外部検査会社に保険診療として依頼するが、同一患者における複数回の検査など保険適応外となる場合には、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もほぼ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 μ l 程度残して捨てる。
2. 細胞を再懸濁して、2 ml スクリューキャップ付きチューブに移す。
3. 200 μ 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 μ l を 2 ml 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 < 25mm³ 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 μ 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 < 25mm³ 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 μ 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。