

201215029A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

(H24-臨研推-一般-009)

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 25 (2013) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

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

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 25 (2013) 年 5 月

目 次

I.	総括研究報告	
	非扁平上皮非小細胞肺癌に対する	
	ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法	3
II.	分担研究報告書	
	「第1回モニタリング報告書」JIPANG	14
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	52
IV.	研究成果の刊行物・別刷	60

I. 総括研究報告

非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

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

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

研究要旨 本研究は、高度医療評価制度を利用し医療用医薬品製造販売業公正取引協議会承認のもと、20－75歳、PS0－1、完全切除された病理病期Ⅱ期またはⅢA期の非扁平上皮非小細胞肺癌を対象に VNR+CDDP 併用療法、または PEM+CDDP 併用療法を術後化学療法として施行し、全生存期間を主エンドポイント、副次エンドポイントを無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合として後者の治療法の優越性を評価するものである。予定登録数は、800名（各群400名）で、登録3年、追跡期間5年、総研究期間8年の予定で、平成23年度内である平成24年3月から登録を開始した。平成25年3月末には38施設から登録可能になり、その時点で計123例の症例集積が得られた。現在症例集積を継続しており、研究結果は得られていない。なお、現時点では、プロトコル治療に関連する重度有害事象あるいは予期しない有害事象は認められていない。

分担研究者 山本 信之
静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科部長兼副院長
（現 和歌山県立医科大学
第Ⅲ内科教授）

岡山大学病院
呼吸器外科講師
（現 岡山大学医学部臨床遺
伝子医療学教授）

分担研究者 伊達 洋至
京都大学医学部附属病院
呼吸器外科教授

分担研究者 瀬戸 貴司
国立病院機構九州がん
センター呼吸器科医員

分担研究者 岡本 勇
近畿大学医学部附属病院
腫瘍内科准教授

分担研究者 杉尾 賢二
国立病院機構九州がん
センター呼吸器科部長
（現 大分大学医学部第Ⅱ外科
教授）

分担研究者 伊藤 志門
愛知県がんセンター
呼吸器外科医長
（現 名古屋第二日赤病院
呼吸器外科医員）

分担研究者 豊岡 伸一

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療

センター臨床腫瘍科呼吸器科
がん総合診療部長

分担研究者 横井 香平
名古屋大学医学部附属病院
呼吸器外科准教授
(現 同 教授)

分担研究者 滝口 裕一
千葉大学医学部附属病院
臨床腫瘍部 教授

分担研究者 岡本 浩明
横浜国立市市民病院
呼吸器内科科長・腫瘍内科長
部長

分担研究者 山中 竹春
国立がん研究センター東病院
室長

分担研究者 釧持 広知
静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科副医長

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

<研究対象>

以下の適格基準を満たす症例を研究対象とする。1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌、2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期 (UICC TNM 分類第7版)、3) EGFR 遺伝子変異 (Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異の有無) の結果が判明している (測定法は問わない)、4) 病理学的に完全切除*が確認されている。* 完全切除とは、R0 と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0 (un)のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。また R1 (is)、R1 (cy+) も「非完全切除」とする。5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。6) ND2a-1 以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。8) 年齢は20歳以上、75歳以下である。9) Performance status (ECOG) が0、または1である。10) 術後21日以上、56日以内である。11) 主要臓器

機能が保たれている。12) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス（ PaO_2 ） ≥ 70 Torr または経皮酸素飽和度（ SpO_2 ） $\geq 95\%$ 。13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

<登録方法>

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

症例登録：データセンターでの中央登録方式

適格性の確認後、データセンターへ登録し、治療群の割付を行う

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

EGFR 遺伝子変異（有/不明または無）、施設

最小化法を用いる

<治療>

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

A群：VNR+CDDP併用療法

VNR($25\text{mg}/\text{m}^2$)をday1,8、
CDDP($80\text{mg}/\text{m}^2$)をday1に投与

B群：PEM+CDDP併用療法

PEM($500\text{mg}/\text{m}^2$)をday1、
CDDP($80\text{mg}/\text{m}^2$)をday1に投与

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

<評価方法>

主要エンドポイント：全生存期間

副次エンドポイント：無病生存期間、

治療完遂割合、有害事象発生割合

観察期間は治療開始日を起算日として

最終プロトコル治療日から 4 週間後

までとし、各コースで 2 回以上、安全性の評価を行う。

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

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

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

<年次計画>

研究期間：登録3年、追跡期間5年、
総研究期間8年

【第一年度；平成24年度】症例集積の継続、治療。

(倫理面への配慮)

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

1. 登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会（IRB）承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて

取得する。

2. 個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

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

C. 研究結果

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

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

本研究事業の初年度である平成 24 年度は症例集積の継続とプロトコル治療の実施を行うことを掲げている。本研究は症例集積期間を 3 年としていることから、年間約 270 例、月平均 22 例程度の症例集積が必要となる。しかし、年度当初は高度医療制度下の協力施設として承認された施設が少なかったことから、症例集積ペースが上がらな

かった。その後、参加予定施設が協力施設として承認されて、平成 25 年 3 月末には 38 施設から登録可能になり、その時点で計 123 例の症例集積が得られた。マンスリーレポートを毎月配信して、参加施設への登録周知徹底を図っている。

なお、現時点では、プロトコル治療に関連する重度有害事象あるいは予期しない有害事象は認められていない。

D. 考察

現在のペースは月平均 22 例程度と上昇傾向にあるが、当初の計画を完遂するためにはこれを倍増する必要がある。そこで、7 つの試験グループから肺癌切除症例実績の多い施設を推薦して頂き、平成 25 年度には 10 施設を追加して研究を推進していく。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

平成 25 年 3 月末現在、プロトコル治療に関連する重度有害事象あるいは予期しない有害事象は認められていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwarra 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*. 2013 Jun;143(6):1618-25.
2. Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, Tsuboi M, 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*. 2013;6(3):395-410.
 3. Kaira K, Takahashi T, Murakami H, Shukuya T, Kenmotsu H, Ono A, Naito T, Tsuya A, Nakamura Y, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. The role of β III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2013 Jun;18(3):371-9.
 4. Kenmotsu H, Ohde Y, Shukuya T, Eida H, Akamatsu H, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Naito T, Murakami H, Takahashi T, Maniwa T, Isaka M, Endo M, Kondo H, Yamamoto N. Feasibility of postoperative adjuvant chemotherapy of cisplatin plus vinorelbine for completely resected non-small-cell lung cancer: a retrospective study in Japan. *Respir Investig*. 2012 Dec;50(4):157-61.
 5. Kaira K, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Takahashi T, Murakami H, Endo M, Kondo H, Nakajima T, Yamamoto N. Depolarized MUC1 expression is closely associated with hypoxic markers and poor outcome in resected non-small cell lung cancer. *Int J Surg Pathol*. 2012 Jun;20(3):223-32.
 6. Kaira K, Ohde Y, Nakagawa K, Okumura T, Murakami H, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T, Endo M, Yamamoto N. Thymidylate synthase expression is closely associated with outcome in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):1663-72.
 7. 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, 109 (3): 545-551,
2013
8. Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, Morodomi Y, Takenaka T, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Sugio K, Ichinose Y: First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component. J Thorac Oncol, 7 (12): e39-41, 2012
 9. Ueno T, Toyooka S, Suda K, Soh J, Yatabe Y, Miyoshi S, Matsuo K, Mitsudomi T. Impact of age on epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer. Lung Cancer. 2012 Dec;78(3):207-11.
 10. Toyooka S, Kiura K, Shien K, Katsui K, Hotta K, Kanazawa S, Date H, Miyoshi S. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Dec;15(6):954-60.
 11. Shien K, Ueno T, Tsukuda K, Soh J, Suda K, Kubo T, Furukawa M, Muraoka T, Maki Y, Tanaka N, Yamamoto H, Kiura K, Mitsudomi T, Toyooka S, Miyoshi S. Knockdown of the epidermal growth factor receptor gene to investigate its therapeutic potential for the treatment of non-small-cell lung cancers. Clin Lung Cancer. 2012 Nov;13(6):488-93.
 12. Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, Oto T, Takemoto M, Date H, Miyoshi S. Induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for clinical T3 or T4 locally advanced non-small cell lung cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Aug;19(8):2685-92.
 13. Shien K, Toyooka S, Ichimura K, Soh J, Furukawa M, Maki Y, Muraoka T, Tanaka N, Ueno T, Asano H, Tsukuda K, Yamane M, Oto T, Kiura K, Miyoshi S. Prognostic impact of cancer stem cell-related markers in non-small cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy. Lung Cancer. 2012 Jul;77(1):162-7.
 14. Toyooka S, Kiura K, Takemoto M, Oto T, Takigawa N, Fujiwara T, Miyoshi S, Date H. Long-term outcome of induction chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin followed by surgery for

- non-small-cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 May;14(5):565-9.
15. Ueno T, Tsukuda K, Toyooka S, Ando M, Takaoka M, Soh J, Asano H, Maki Y, Muraoka T, Tanaka N, Shien K, Furukawa M, Yamatsuji T, Kiura K, Naomoto Y, Miyoshi S. Strong anti-tumor effect of NVP-AUY922, a novel Hsp90 inhibitor, on non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 Apr;76(1):26-31.
 16. Chen F, Sonobe M, Sato T, Sakai H, Huang CL, Bando T, Date H. Clinicopathological characteristics of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 41(5):1037-42, 2012
 17. Ishikawa M, Miyahara R, Sonobe M, Horiuchi M, Mennju T, Nakayama E, Kobayashi M, Kikuchi R, Kitamura J, Imamura N, Huang CL, Date H. Higher expression of EphA2 and ephrin-A1 is related to favorable clinicopathological features in pathological stage I non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 76(3):431-8, 2012
 18. Sawada S, Suehisa H, Yamashita M, Nakata M, Okumura N, Okabe K, Nakamura H, Tada H, Toyooka S, Date H. Current status of postoperative follow-up for lung cancer in Japan: questionnaire survey by the Setouchi Lung Cancer Study Group A0901. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 60(2):104-11, 2012
 19. Sakamoto J, Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakajima D, Yamada T, Nakayama E, Takahashi T, Sato T, Chen F, Bando T, Date H. Prognostic factors for patients in postoperative brain metastases from surgically resected non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2012 (Epub ahead of print)
 20. Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakayama E, Takahashi T, Menju T, Takenaka K, Miyahara R, Huang CL, Okubo K, Bando T, Date H. Impact of KRAS and EGFR gene mutations on recurrence and survival in patients with surgically resected lung adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol Suppl* 3:S347-54, 2012
 21. Hayashi H, Okamoto I (Correspondence author), Taguri M, Morita S, Nakagawa K. Postprogression survival in patients with advanced non-small cell lung cancer who receive second- or third-line chemotherapy. *Clinical*

- Lung Cancer. 2012; S1525-7304
22. Sakai K, Okamoto I, Takezawa K, Hirashima T, Kaneda H, Takeda M, Matsumoto K, Kimura H, Fujita Y, Nakagawa K, Arao T, Nishio K. A novel mass spectrometry-based assay for diagnosis of *EML4-ALK*-positive non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7: 913-918
 23. Takeda M, Okamoto I (Correspondence author), Sakai K, Tanaka K, Terashima M, Nishio K, Nakagawa K. Successful long-term treatment with pemetrexed of NSCLC associated with *EML4-ALK* and low thymidylate synthase expression. *Clinical Lung Cancer*. 2012; 13, 157-159
 24. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, Ando M: Randomized study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy: thin bronchoscopic method versus guide sheath method. *J Thorac Oncol* , 7(3):535-41, 2012.
 25. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsuo K, Saka H, Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*, 15:6126-35, 2012.
 26. Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, Suzuki H, Kasai T, Kamiyama Y, Igarashi S, Kodama T, Yokoi K. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):436-443
 27. Kawaguchi K, Miyaoka E, Asamura H, Nomori H, Okumura M, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Modern surgical results of lung cancer involving neighboring structures: a retrospective analysis of 531 pT3 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Aug;144(2):431-7.
 28. Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, Asamura H, Nomori H, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Okumura M, Yokoi K; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registration. Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry

- study in 2004. *J Thorac Oncol*. 2012 May;7(5):850-5.
29. Kaneda M, Yokoi K, Ito S, Niwa H, Takao M, Kondo R, Arimura T, Saito Y. The value of pleural lavage cytology examined during surgery for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jun;41(6):1335-41.
 30. Ujiie H, Tomida M, Akiyama H, Nakajima Y, Okada D, Yoshino N, Takiguchi Y, Tanzawa H. Serum hepatocyte growth factor and interleukin-6 are effective prognostic markers for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012 Aug;32(8):3251-8.
 31. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2012 Jul;28(1):8-14.
 32. Antonio Rossi, Massimo Di Maio, Paolo Chiodini, Robin Michael Rudd, Hiroaki Okamoto, Dimosthenis Skarlos, Martin Früh, Wendi Qian, Tomohide Tamura, Epaminondas Samantas, Taro Shibata, Francesco Perrone, Ciro Gallo, Cesare Gridelli, Olga Martelli, and Siow-Ming Lee. Carboplatin- Or Cisplatin-Based Chemotherapy In First-Line Treatment Of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 30:1692-8, 2012.
 33. Takeda M, Okamoto I, Yamanaka T, Nakagawa K, Nakanishi Y: Impact of treatment with bevacizumab beyond disease progression: a randomized phase II study of docetaxel with or without bevacizumab after platinum-based chemotherapy plus bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (WJOG 5910L). *BMC Cancer*, 12:327, 2012
 34. Tokito T, Kenmotsu H, Watanabe R, Ito I, Shukuya T, Ono A, et al. Comparison of chemotherapeutic efficacy between LCNEC diagnosed using large specimens and possible LCNEC diagnosed using small biopsy specimens. *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec 19.
 35. Kenmotsu H, Ohde Y, Shukuya T, Eida H, Akamatsu H, Ono A, et al. Feasibility of postoperative adjuvant chemotherapy of cisplatin plus vinorelbine for completely resected non-small-cell lung cancer: a retrospective study in Japan. *Respir*

Investig. 2012 Dec;50(4):157-61.

36. Kaira K, Endo M, Shukuya T, Kenmotsu H, Naito T, Ono A, et al. (1)(8)F-FDG uptake on PET could be a predictive marker of excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) expression in patients with thoracic neoplasms? Neoplasma. 2012;59(3):257-63.

37. Kaira K, Abe M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Kenmotsu H, et al. 18F-FDG uptake on PET in primary mediastinal non-thymic neoplasm: a clinicopathological study. Eur J Radiol. 2012 Sep;81(9):2423-9.

2. 学会発表

研究の結果については発表していないが、以下の二つの肺癌専門関連国際学会の中で本研究の試験デザイン、実施状況を報告した。

1) Tsuboi M (研究代表者) . Collaborative Group Update; Japan. 13th International Lung Cancer Congress. Oral presentation. 平成24年7月21日. ハッティントンビーチ, カルフォルニア, 米国

2) Yamamoto N (研究事務局) . Adjuvant chemotherapy for Non-small cell lung cancer; Japanese Experience. 5th Asian-Pacific Lung Cancer Conference. 平成24年11月28日. 福岡, 日本

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得；なし
2. 実用新案登録；なし
3. その他
特記すべき事項なし。

Ⅱ．分担研究報告書

第1回モニタリング報告書

(JIPANG)

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

第1回 モニタリング報告書 JIPANG

完全切除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と
ビノレルビン+シスプラチン併用療法の ランダム化比較第Ⅲ相試験

研究代表者：
坪井 正博
横浜市立大学附属市民総合医療センター

WJOG データセンター責任者：
中村慎一郎 WJOG データセンター長

研究事務局：
鋳持 広知、山本 信之
静岡県立静岡がんセンター

WJOG データセンター担当者：
田中聖子、平井ゆかり WJOG データセンター

試験進捗： 登録中

統計解析責任者：
山中 竹春
国立がん研究センター東病院

登録開始日： 2012 年 1 月
(1 例目登録：2012 年 3 月 14 日)
登録終了予定： 2014 年 12 月

試験運営事務局：
ファルマバレーセンター
中川 秀和

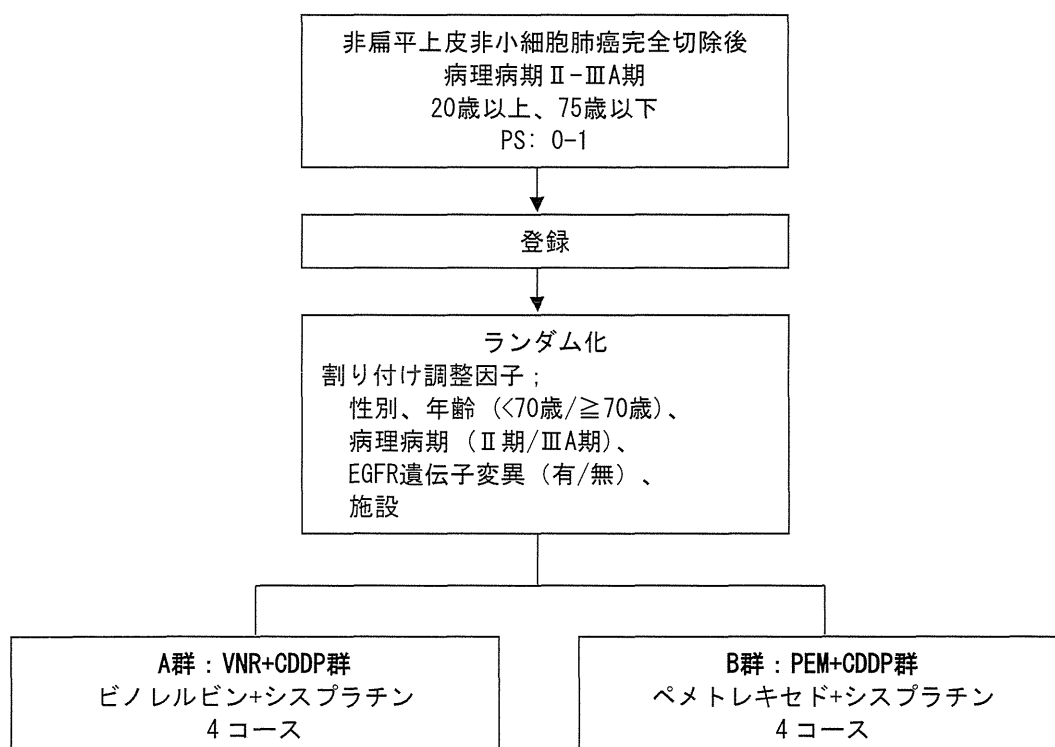
追跡期間： 登録終了後 5 年

現行プロトコール： Ver. 1.5

WJOG データセンターから研究事務局 提出日：2012 年 12 月 25 日
研究事務局から効果・安全性評価委員会 提出日：2013 年 1 月 31 日

0. 本試験の概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

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

主要エンドポイント；全生存期間

副次エンドポイント；無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

0.3. 対象

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

0.3.1. 適格規準

- 1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌（ただし、神経内分泌癌（カルチノイド、大細胞神経内分泌癌）、粘表皮癌や腺様嚢胞癌などの低悪性腫瘍は除く）。
腺扁平上皮癌は、扁平上皮癌の成分が50%未満の場合には、適格とする。
- 2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期（UICC TNM分類第7版）。
- 3) EGFR遺伝子変異（Exon19の欠失またはExon21のL858R点突然変異の有無）の結果が判明している（測定法は問わない）。
- 4) 病理学的に完全切除*が確認されている。
*完全切除とは、R0と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0（un）のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。またR1（is）、R1（cy+）も「非完全切除」とする。
- 5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。
- 6) ND2a-1以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。
- 7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。
- 8) 同意取得時、年齢は20歳以上、75歳以下である。
- 9) Performance status（ECOG）が0または1である。
- 10) 登録時、手術施行から21日以上、56日以内である。
（登録日を規準とし、3週前と8週前の同一曜日は可とする）
- 11) 主要臓器機能が保たれ、以下の規準をすべて満たしている。
（登録前14日以内の最新の検査値を用いる。登録日を規準とし、2週前の同一曜日は可とする）
 - ・ ヘモグロビン 9.0 g/dl以上
 - ・ 白血球数 3,000/mm³以上ならびに好中球数 1,500/mm³以上
 - ・ 血小板数 10万/mm³以上
 - ・ AST及びALT とともに100 IU/L以下
 - ・ 総ビリルビン 1.5 mg/dl以下
 - ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dl以下
 - ・ クレアチニン・クリアランス60 ml/min（実測値またはCockcroft-Gaultの式を用いる）以上
- 12) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス（PaO₂）≥70Torrまたは経皮酸素飽和度（SpO₂）≥95%。
- 13) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

0.3.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がんならびに無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし、局所療法により治癒と判断される子宮頸部のcarcinoma in situ、内視鏡で治癒切除が可能な胃癌・大腸癌、及び悪性黒色腫以外の、局所切除可能な皮膚癌は活動性の重複がんを含めない）。
ただし、切除肺に重複する非小細胞肺癌を認めても、完全切除されていた場合は適格とする。
- 2) 過去にシスプラチン、ペメトレキセド、ビノレルビンの投与歴を有する。
- 3) 葉酸及びビタミンB12の投与が不可能な患者。
- 4) 重篤な術後合併症（術後感染症、縫合不全など）を有する。
- 5) 胸部CTで明らかな間質性肺炎と考えられる間質性陰影を認める。
- 6) 活動性感染症を有する患者。
- 7) プレドニゾロン換算で10 mg/日より高用量のステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を要する患者及び免疫抑制剤を使用中の患者。プレドニゾロン換算で10 mg/日に相当するステロイド内服中の患者は許容する。
- 8) 妊娠中または授乳中の女性、本試験プロトコール治療中及び終了後から6ヵ月間に避妊の意思のない

患者。

- 9) 重篤な薬剤過敏症の既往がある患者。
- 10) その他の重篤な合併症を有する患者。
- 11) その他、担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断した患者。

0.4. 治療

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/m²)、第1、8日目にビノレルビン (25 mg/m²) を点滴静注する。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/m²)、ペメトレキセド (500 mg/m²) を点滴静注する。これを1コースとして3週 (21日) 間隔で繰り返し投与する (4コース)。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 800例 (A群：ビノレルビン+シスプラチン併用療法群400例、
B群：ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群400例)

登録期間： 3年 (2012年1月から2014年12月)

追跡期間： 登録終了後5年

総研究期間： 8年

※ただし、患者の登録状況により期間を延長、もしくは短縮することがある。その場合は各施設の倫理審査委員会承認の下で変更を行う。

1. 登録状況

登録例 67 例（2012 年 12 月 21 日 現在）

1.1 参加施設別登録数

グループ	施設名	科名	登録数	配送契約	倫理委員会承認年月日
九州肺癌研究機構（LOGIK）	国立病院機構九州がんセンター	呼吸器科	1	済	2012/1/27
九州肺癌研究機構（LOGIK）	国立病院機構九州医療センター	呼吸器外科	2	済	2011/12/28
九州肺癌研究機構（LOGIK）	熊本大学医学部附属病院	呼吸器外科/呼吸器内科	2	済	2012/1/24
九州肺癌研究機構（LOGIK）	長崎大学病院		0		
瀬戸内肺癌研究会	岡山大学病院		0		
瀬戸内肺癌研究会	国立病院機構四国がんセンター	呼吸器外科	6	済	2012/2/22
瀬戸内肺癌研究会	国立病院機構山口宇部医療センター	呼吸器外科/腫瘍内科	1	済	2012/2/28
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	京都大学医学部附属病院	呼吸器外科	0	済	2012/4/5
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター		0		
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	国立病院機構姫路医療センター		0		
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	日本赤十字社和歌山医療センター	呼吸器内科部/呼吸器外科部	0	済	2012/1/30
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	財団法人倉敷中央病院	呼吸器外科	0	済	2012/4/12
日本・多国間臨床試験機構（JMT0）	神戸市立医療センター中央市民病院	呼吸器内科	0	済	H24. 8. 13
西日本がん研究機構（WJOG）	愛知県がんセンター中央病院		0		
西日本がん研究機構（WJOG）	大阪市立総合医療センター	臨床腫瘍科	2	済	2011/12/22
西日本がん研究機構（WJOG）	広島市立市民病院		0		2011/12/2
西日本がん研究機構（WJOG）	近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科	3	済	2012/2/13
西日本がん研究機構（WJOG）	兵庫県立がんセンター		0		
西日本がん研究機構（WJOG）	仙台厚生病院	呼吸器内科	5	済	2012/3/22
西日本がん研究機構（WJOG）	静岡県立静岡がんセンター	呼吸器内科	11	済	2011/8/4
西日本がん研究機構（WJOG）	大阪市立大学医学部附属病院	呼吸器内科/化学療法センター	0	済	2011/12/22
西日本がん研究機構（WJOG）	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター		0		
西日本がん研究機構（WJOG）	広島大学病院	呼吸器外科	1	済	2012/4/5
中日本呼吸器臨床研究機構（CJLSG）	名古屋医療センター	呼吸器科/臨床腫瘍科	0	済	2012/7/11
中日本呼吸器臨床研究機構（CJLSG）	名古屋第一赤十字病院	呼吸器内科	2	済	2011/12/20
中日本呼吸器臨床研究機構（CJLSG）	名古屋大学医学部附属病院	呼吸器内科/呼吸器外科	2	済	2012/2/1
東京がん化学療法研究会（TCOG）	千葉大学医学部附属病院	臨床腫瘍部/呼吸器外科	1	済	2011/11/21
東京がん化学療法研究会（TCOG）	埼玉医科大学国際医療センター	呼吸器内科	2	済	2012/1/13
東京がん化学療法研究会（TCOG）	東京医科大学病院	呼吸器・甲状腺外科	1	済	2012/2/29
東京がん化学療法研究会（TCOG）	虎の門病院	呼吸器センター内科	2	済	2012/4/4
東京がん化学療法研究会（TCOG）	がん感染症センター都立駒込病院	呼吸器内科	2	済	2012/2/20

グループ	施設名	科名	登録数	配送契約	倫理委員会承認年月日
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器内科	1	済	2011/10/18
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	神奈川県立がんセンター	呼吸器内科	8	済	2011/10/31
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	埼玉県立がんセンター	呼吸器内科	2	済	H24. 6. 22
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	横浜市立市民病院	呼吸器内科	1	済	2011/12/2
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	新潟県立がんセンター	呼吸器外科	3	済	2011/12/15
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	順天堂大学医学部附属順天堂医院	呼吸器内科	3	済	2012/1/24
胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）	国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	3	済	2012/3/28

1.2 集積ペース

