

## 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 パリ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、辜丸腫瘍、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）、急性膀胱炎、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 パリ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, 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<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: 大きさとは無関係に縦隔, 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<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>a</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) 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	$\geq 2,000/\text{mm}^3$
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 Ccr $\geq 45 \text{ mL/min}$ （計算値※または実測値）
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

### 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 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 < 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 $\times$ 横 $\times$ 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内で 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。



NPO 法人東京がん化学療法研究会 (TCOG) 登録センター  
 ファックス：03 (5401) 5025  
 電話：03 (5401) 5020  
 住所：〒105-0013 東京都港区浜松町 2-1-18 東亜ビル 4 階

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。)

- 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、化学療法併用療法群に割付け、割付結果報告書 (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付結果報告書 (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「ケアノートおよび EORTC QLQ-C30 調査票」を配布した後、指示された治療を開始する。

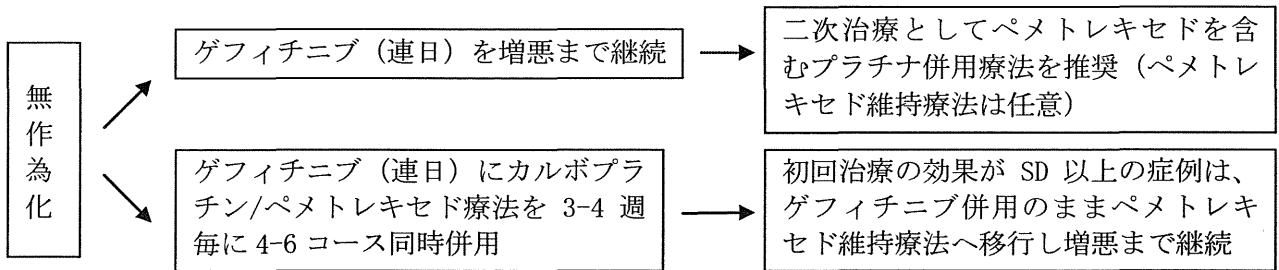
## 8. 試験方法

### 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エーマにすると以下のようなになる。



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)、喫煙歴 (なし/あり)

#### ◆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方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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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)。

※第 1 コース開始時に限り、ゲフィチニブを最大 7 日までカルボプラチン/ペメトレキセドに先行させて投与開始しても良い)

※ペメトレキセド投与に際しては、以下の前投薬を忘れないこと

Folic acid 0.5mg/day p. o. 治療開始7日以上前から連日服薬

Vitamin B12 1000 $\mu$ g i. m. 治療開始7日以上前、以降9週間毎

※CBDCAの投与量は以下の計算式により求める。

①血清クレアチニン値(Cr)より下記式にてCcrを算出(但し、Ccrは120(ml/min)を上限とする)。

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

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

②下記のカルバートの式にCcr値を代入して投与量を算出。

CBDCA 投薬量 =  $(25 + Ccr) \times AUC \ 5$

参考：カルボプラチン/ペメトレキセド投与例

day 1) 生食水 100 ml + カイトリル 3 mg + デカドロン 8 mg 20 min  
 2) 生食水 100 ml + アリムタ 500 mg/m<sup>2</sup> 10 min  
 3) 5%ブドウ糖 250 ml + パラプラチン AUC 5 1hr

### 8.3. 併用療法

プロトコール治療に含まれている以外の抗癌剤(ホルモン剤を含む)、BRM、根治的放射線療法、手術療法など本治療の評価に影響する薬剤・治療法の併用は行わない。慎重な併用投与が求められる薬剤については、各薬剤の添付文書参照のこと。

### 8.4. 副作用対策

#### ゲフィチニブ療法:

- (1) 微熱、呼吸困難感、息切れに注意しすぐに報告するように患者指導する。間質性肺炎の発症を早期にとらえる。
- (2) 投薬開始後少なくとも4週までは特に慎重な観察を行う。
- (3) 皮診、下痢や食欲不振などの副作用では、ゲフィチニブの休薬・隔日投薬を行ってもよい

ゲフィチニブの主な副作用として発疹(32例)62.7%、下痢25例(49.0%)、掻痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)がある。また市販後に行われた調査ではイレッサによる急性肺障害、間質性肺炎が5.8%で認められ、2.3%の死亡率がある。

#### <特記事項：急性肺障害・間質性肺炎の早期発見と治療>

肺障害が疑われる時は可能な限り以下の検査を行う。

- 動脈血分析、胸部HRCT
- 発熱がある場合、抗生物質投与前の静脈血細菌培養
- KL-6、マイコプラズマ抗体価、 $\beta$ -Dグルカン

担当医師は、患者に呼吸困難、発熱、咳等の症状の発現または悪化が認められた場合には、すぐに来院もしくは電話等で連絡するよう指導を行う。担当医師等は患者から電話等連絡があった場合は、直ちに休薬の指示を出し、すぐに来院するよう要請する。呼吸困難、発熱、咳等の発現、また以前からあったこれらの症状に変化があった場合、担当医師等は、直ちにCT又はHRCT等の検査を実施し間質性肺炎等の有無の診断を行う。間質性肺炎等と診断された場合には、直ちに試験治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行う。

患者の症状が急性肺障害・間質性肺炎によるものでないことを診察をもって確認できるまでは、服薬を再開しない。

**カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペメトレキセド療法：**

- (1) 投薬当日のアナフィラキシー様反応に注意する。
- (2) G-CSF は、原則として好中球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満で発熱(原則として  $38^\circ\text{C}$ 以上)、又は好中球数  $500/\text{mm}^3$  未満が観察された時点から投薬する。日和見感染時は、血液培養など各種培養、 $\beta$ -D-グルカン採血などを行った後に広域抗生物質を投薬するのが適切と考えられる。
- (3) 血小板輸血は、原則として血小板数  $2$  万/ $\text{mm}^3$  未満で行い、 $10$  単位程度/日が通常の使用方法である。

※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  $45\sim 79$  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。

## 8.5. 次コース投与開始基準および減量基準

## 8.5.1. ゲフィチニブ単独療法群の場合

- 1) 肺障害以外の皮膚障害、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害などの**ゲフィチニブ療法が原因と推察される**非血液学的副作用が治療継続のうえで支障になる場合は (CTCAEでGrade 2 相当)、ゲフィチニブの**隔日投薬に移行してもよい**。副作用が許容範囲内に改善した場合は、連日投与に戻すことを検討する。
- 2) Grade3 以上の非血液毒性、またはPS 3 以上への悪化にて休薬する。Grade 2 かつPS 2 以下に回復したところでゲフィチニブを再開可能とする。
- 3) 4 週間の休薬後もゲフィチニブを再開できない場合は本試験を中止にする。

## 8.5.2. ゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群の場合

カルボプラチン/ペメトレキセドまたはペメトレキセドの治療を開始する場合には、投与開始日の前日または当日に以下の全ての基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。基準をいずれか一つでも満たしていない場合は、投与は行わず、検査値及び症状が回復次第、投与を開始する。なお、コース開始が延期された場合は、延期された開始日をそのコースの day1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。投与開始予定日より 21 日を越えても本基準を満たさない場合は、当該症例の試験を中止する。

## 第 2 コース以降カルボプラチン/ペメトレキセド投与開始基準

項目	程度
PS	0~2
好中球数	$1500/\text{mm}^3$ 以上
血小板数	$100000/\text{mm}^3$ 以上
感染	感染を伴う $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱がない
AST/ALT	$\leq$ 各施設の正常値上限の 3 倍
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下※
その他の自他覚所見および一般臨床所見 (低 Na 血症は除く)	Grade2 以下

※治療前と比べてクレアチニン値が 0.5 以上増加した場合は Ccr の再測定が望ましい

## ペメトレキセド単剤（維持療法するとき）投与開始基準

項目	程度
PS	0～2
好中球数	1500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100000/mm <sup>3</sup> 以上
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
AST/ALT	≦ 各施設の正常値上限の 3 倍
クレアチニン	1.5 mg/dL 以下※
その他の自他覚所見および一般臨床所見（低 Na 血症は除く）	Grade2 以下

※治療前と比べてクレアチニン値が 0.5 以上増加した場合は Ccr の再測定が望ましい

## ◆ゲフィチニブ療法のコース内における休薬および再開基準

- 1) 肺障害以外の皮膚障害、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害などのゲフィチニブ療法が原因と推察される非血液学的副作用が治療継続のうえで支障になる場合は（CTCAEでGrade 2 相当）、ゲフィチニブの隔日投薬に移行してもよい。副作用が許容範囲内に改善した場合は、連日投与に戻すことを検討する。
- 2) Grade3 以上の非血液毒性、または PS 3 以上への悪化にて休薬する。Grade 2 かつ PS 2 以下に回復したところでゲフィチニブを再開可能とする。
- 3) 4 週間の休薬後もゲフィチニブを再開できない場合は本試験を中止にする。

なお本試験の場合には有害事象がカルボプラチン/ペメトレキセド療法（維持ペメトレキセド療法）とゲフィチニブ療法のどちらが原因なのか判断が難しい場合があるが、基本的には施設の施設責任者の判断として上記のように対処する。

## ◆第 2 コース以降の投与量変更基準

前コースにおいて下表の毒性が認められた場合は、当該コースでのペメトレキセドとカルボプラチンの投与量を基準に従い減量する。減量は 2 回まで可とする。3 回以上の減量が必要となった場合は、当該症例の試験を中止する。

## 《カルボプラチン/ペメトレキセド療法における減量基準》

## 第 1 段階

前コースの毒性	Pemetrexed	CBDCA
白血球数 1000/mm <sup>3</sup> 未満 または好中球数が 500/ $\mu$ L 未満が 4 日以上持続	500mg/m <sup>2</sup> →400mg/m <sup>2</sup>	AUC 5→4
血小板数 25000/mm <sup>3</sup> 未満	500mg/m <sup>2</sup> →400mg/m <sup>2</sup>	AUC 5→4
発熱性好中球減少（好中球 1000/mm <sup>3</sup> 未満かつ 38℃以上の発熱）	500mg/m <sup>2</sup> →400mg/m <sup>2</sup>	AUC 5→4
1.5 mg/dL 以上の血清クレアチニン上昇	500mg/m <sup>2</sup> →400mg/m <sup>2</sup>	AUC 5→4
Grade3 以上の非血液毒性（低 Na 血症は除く）	500mg/m <sup>2</sup> →400mg/m <sup>2</sup>	AUC 5→4

## 第2段階

前コースの毒性	Pemetrexed	CBDCA
白血球数 1000/mm <sup>3</sup> 未満 または好中球数が 500/ $\mu$ L 未満が 4 日以上持続	400mg/m <sup>2</sup> →350mg/m <sup>2</sup>	AUC 4→3.5
血小板数 25000/mm <sup>3</sup> 未満	400mg/m <sup>2</sup> →350mg/m <sup>2</sup>	AUC 4→3.5
発熱性好中球減少 (好中球 1000/mm <sup>3</sup> 未満かつ 38℃以上の発熱)	400mg/m <sup>2</sup> →350mg/m <sup>2</sup>	AUC 4→3.5
1.5 mg/dL 以上の 血清クレアチニン上昇	400mg/m <sup>2</sup> →350mg/m <sup>2</sup>	AUC 4→3.5
Grade3 以上の非血液毒性 (低 Na 血症は除く)	400mg/m <sup>2</sup> →350mg/m <sup>2</sup>	AUC 4→3.5

注意：間質性肺炎の発症は、Grade を問わずに試験治療中止とする。

## ◆ペメトレキセド単剤療法における減量基準

ペメトレキセド単剤療法に移行する際、カルボプラチン/ペメトレキセド併用時にすでに減量されていた場合、減量されたペメトレキセドの投与量にて継続する。ペメトレキセド単剤療法時は上記のように併用療法時と同じ基準で減量を行うが、最少投与量を 350mg/m<sup>2</sup> としてそれ以上減量が必要な時は試験を中止する。

## 8.6. 支持療法

- 1) 保険適応内で施行される、制吐剤、輸血、G-CSF 製剤、ビスフォスフォネート製剤、鎮痛剤、精神安定剤に関しては原則として制限をもうけないが、以下にG-CSF 製剤及び血小板輸血使用の基準の目安を示す。
- 2) G-CSF 製剤は、好中球 < 500/mm<sup>3</sup>、白血球数 < 1,000/mm<sup>3</sup>、発熱 (38.0℃以上) 又は感染症 (臨床的又は微生物学的に確認されたもの) を伴う Grade 3 (1,000/mm<sup>3</sup> 未満) 以上の好中球減少時に推奨される。G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup> を越えた時点で中止する。
- 3) 血小板輸血は、血小板数が 20,000/mm<sup>3</sup> 未満に減少した場合に考慮する。ただし、臨床的に出血傾向が認められる場合及び急激な血小板減少が認められる場合には、血小板数が 20,000/mm<sup>3</sup> 未満にならない場合でも適宜血小板輸血を実施する。

## 9. 試験治療の終了 (中止) 基準

- 1) カルボプラチン/ペメトレキセド療法 (維持ペメトレキセド療法) において次コース投与開始予定日より 21 日後までに投与を開始できなかった場合
- 2) カルボプラチン/ペメトレキセド療法 (維持ペメトレキセド療法) において 3 回目の減量が必要となった場合
- 3) ゲフィチニブを 4 週間の休薬後も再開できなかった場合
- 4) (Grade を問わず) 肺臓炎が出現した場合。以後、パルス療法などのステロイドの使用を考慮する。
- 5) 治療開始後、原病の増悪 (PD) が認められた場合 (SD では続行する) ただし脳転移や骨転移などの局所的な増悪に対して姑息的放射線治療で対応可能と判断される場合には、試験担当医師の判断でプロトコール治療に用いた抗癌剤 (例えばゲフィチニブ投与のみなど) を継続してもよい。
- 6) 患者が治療継続を拒否した場合

- 7) その他、重篤と判断される合併症を併発した場合など、施設責任者等が中止を必要と判断した場合

## 10. 後治療

9. の基準により初回のプロトコール治療が終了した後の治療は規定しない。ただし、ゲフィチニブ単独療法群における二次化学療法には、患者の状態が許せばカルボプラチン/ペメトレキセド併用療法を用いることが望ましい。

また、その際の二次化学療法についても増悪まで標準的な抗腫瘍評価を継続し、増悪日を記録することが望ましい。

## 11. 評価

### 11.1. 検査スケジュール

#### 1) 治療前スクリーニング

登録前に以下の項目について評価する。

患者背景（性別、生年月日、組織型、臨床病期、喫煙歴、PS (ECOG)）

主な既往歴、併存疾患、手術歴、肺癌に対する前治療歴（放射線治療等）

腫瘍の評価：登録前1ヶ月以内に、胸腹部CT、脳MRIを施行する

※骨転移については症状のない場合は、骨シンチまたはPETは不要だが、その場合は治療開始後も同じ方針を継続すること

12誘導心電図、身長、体重、バイタルサイン、血液生化学検査、尿検査、PaO<sub>2</sub>、QOL

#### 2) 治療中の観察・検査項目

プロトコール治療中は、最低限月に1回の臨床検査と身体所見の観察を実施する。特に交替療法群では、化学療法開始前の身体所見観察および血液検査を忘れないこと。

評価項目	登録時	プロトコール治療中 (最低限、月に1回)	プロトコール治療終了後	追跡調査時
患者背景情報	○			
身体所見 <sup>*1</sup>	○	○	△	
臨床検査	血液・生化学検査	○	△	
	動脈血酸素飽和度	○	○ (5%以上低下時は血液ガスも施行する)	△
	腫瘍マーカー	○	○	△
	心電図	○	△	△
画像検査	胸部X線	○	○	○
	胸腹部CT	○	○ (2-3カ月毎) ※	○ (2-3カ月毎) ※
	頭部MRIまたはCT	○	△	△
	骨シンチ/PET	△	△	△
プロトコール治療内容		○		
併用治療・支持療法		○		
有害事象 (CTCAE v4.0)		○	△	
効果判定 (RECIST1.1)		○	○	○
転帰			○	○

△臨床的に必要と判断された場合

※原則的にプロトコール治療開始から1年までは2カ月毎、それ以後は3カ月毎の施行とする

(特に本試験開始から80例目までの症例は中間モニタリングでPFSを比較するためCT施行を徹底すること)

11.2. 奏効率 (Response rate)

測定可能病変を有する適格例のうち以下に示す Response Evaluation Criteria in Solid Tumors にて最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効率とする。

1) 測定可能病変・標的病変の定義 (RECIST version1.1 に準ずる)

A) 原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず以下に該当する病変を測定可能病変とする。  
CT 又は MRI で腫瘍の最長径が、スライス幅の 2 倍以上かつ 10 mm 以上の病変 (リンパ節病変のみ短径で 15 mm 以上)

B) 上記以外の全ての病変を測定不能病変とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

髄膜病変、腹水・胸水・心嚢水、肺リンパ管症、嚢胞性病変

C) 標的病変は、これらの条件を満たす病変から最大 5 個を選択する。その他の病変は全て非標的病変とする。

2) 効果判定

本試験中は、RECIST version1.1 に準じて、治療開始後 2 カ月毎 (治療開始から 1 年以上経過したら 3 カ月毎) に胸部 CT (もしくは標的病変の効果判定が出来る検査) により抗腫瘍効果判定を行い、PD が明らかになるまでそれを継続する。全症例のうち、最良総合効果が CR もしくは PR の症例の比率を奏効率とする。

標的病変の評価

Complete Response (CR)	全ての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合
Partial Response (PR)	標的病変の最長径和が治療前の最長径和に比べ 30%以上縮小した場合
Progressive Disease (PD)	標的病変の最長径和が、それまでに観察された (ベースライン値を含む) 最小測定値から 20%以上増大した場合 (再発を含む)
Stable Disease (SD)	CR、PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合
Not Evaluable (NE)	何らかの理由で標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

非標的病変の評価

CR	すべての非標的病変の消失
IncompleteResponse (IR) /SD	非標的病変の残存
PD	非標的病変の明らかな増大 (再発を含む)
NE	何らかの理由で非標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

治療効果の総合判定

総合判定	標的病変	非標的病変	新病変の出現
CR	CR	CR	なし
PR	CR	IR / SD	なし
	PR	PD 以外	なし
SD	SD	PD 以外	なし
PD	PD	いずれでも良い	ありまたはなし
	いずれでも良い	PD	ありまたはなし
	いずれでも良い	いずれでも良い	あり

### 11.3. 無増悪生存期間 (PFS)

本試験中は、RECIST version1.1 に準じて、2 カ月毎（治療開始から 1 年以上経過したら 3 カ月毎）に胸部 CT（もしくは標的病変の効果判定が出来る検査）により抗腫瘍効果判定を行い、PD が明らかになるまでそれを継続する。脳 MRI その他の画像検査頻度について、治療群により差をつけないこととする。PD 確認日は、画像診断により PD が確定診断された検査日とする。病状の急激な増悪などの理由により、それらの検査が出来なかった場合は、臨床上増悪が明らかと判断された日をもって PD 確認日とする。

割付日から PD 確認日までの期間をもって PFS とする（PD が確認される前に死亡した症例については、死亡理由の如何を問わず死亡日を PD 確認日とみなす）。

### 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

ゲフィチニブ単独療法群における二次化学療法としては、患者の状態が許せばカルボプラチン/ペメトレキセド療法が推奨されるが、本試験割付日から二次化学療法の PD 確認日までの期間も記録することとする。

### 11.5. 全生存期間 (OS)

PD が認められた後、少なくとも 6 カ月に 1 回の生存調査を行う（生存調査は全施設一斉に行う）。生存調査では、最終生存確認日、生存状況（生存、死亡、追跡不能）を記録する。死亡が確認された場合は、死亡日、死因（原疾患との関連性）を記録する。

割付日から死亡日（死亡理由を問わない）までの期間を OS とする。追跡不能例では、追跡不能となる以前に最後に生存が確認された日をもって打ち切りとする。

### 11.6. QOL 評価

- (ア) 【治療負荷の QOL への影響】 EORTC QLQ-C30 調査票の 2 枚と毎週評価する「ケアノート」 QOL 調査票の 9 枚からなる冊子を作成する。試験登録と共に患者に配布し、治療前に EORTC QLQ-C30 とケアノートのそれぞれ 1 枚に回答させ、以後「ケアノート」については継続的に毎週同じ曜日に患者に 8 週にわたって回答させる。最終週では EORTC QLQ-C30 調査票にも回答させる。同冊子は、8 週後に主治医が回収するか患者に郵送させる。
- (イ) 【治療負荷の QOL への影響】 EORTC QLQ-C30 調査票の 1 枚と毎週評価する「ケアノート」 QOL 調査票の 9 枚からなる冊子を作成する。試験登録と共に患者に配布し、治療前に EORTC QLQ-C30 とケアノートのそれぞれ 1 枚に回答させ、以後「ケアノート」については継続的に毎週同じ曜日に患者に 8 週にわたって回答させる。同冊子は、8 週後に主治医が回収するか患者に郵送させる。
- (ウ) 【治療効果の QOL への影響】 登録後、QOL センターから 6 カ月ごとに EORTC QLQ-C30 調査票と「ケアノート」の各一枚を施設に郵送、主治医が患者に手渡し回答させる。回答された用紙は QOL センター（下記）に郵送返送する。

QOL センター（責任者：①横溝愉紀、②小林国彦）

① QOL 調査票送付先：〒359-1145 埼玉県所沢市山口 137-19 横溝愉紀方 QOL センター  
Eメール：[yukiyokomizo@gk9.so-net.ne.jp](mailto:yukiyokomizo@gk9.so-net.ne.jp)

② QOL 調査についての問い合わせ先

電話： 042-984-4667 ファックス： 042-984-4667

Eメール：[kobakuni@saitama-med.ac.jp](mailto:kobakuni@saitama-med.ac.jp)

### 11.7. 有害事象

投与開始日から最終投与日の 4 週間まで、または 4 週以内の後治療開始日までの間に発現した有害事象について、CTCAE version 4.0 に従ってグレード付けを行う。



## 12. 統計学的事項

### 12.1. 症例の取り扱いと解析対象集団

症例の適格性や解析対象症例の扱いは、幹事会および事務局で規準を作成し、その規準に従って最終データ固定前までに治療群の情報に関してマスクされた状態で決定する。本試験の主要目的については、intention-to-treat (ITT) ベースで解析する。有効性については、登録症例のうち適格例を解析対象とし、安全性の解析は、登録症例のうち試験治療が開始された症例を解析対象とする。

### 12.2. 解析の目的（主たる仮説）

本試験において検討の対象となる有効性の仮説は、「EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行 NSCLC 患者において、ゲフィチニブ単独療法群に比べてゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群の全生存期間（OS）が長いかどうかに関して優越性を検証すること」である。

### 12.3. 主要評価項目の解析

主要評価項目の全生存期間に関する両群間の比較には、Kaplan-Meier 法により群ごとに生存曲線を描き、log-rank 検定を用いる。Cox 回帰により 2 群のハザード比と信頼区間を求める。ただし、ここでいうハザード比とは、瞬間イベント発生率（死亡することをイベントとする）の比のことである。また、割付け調整因子に用いた「性別」「病期」および「EGFR 遺伝子変異型」を層化要因とした層別 log-rank 検定も行う。さらに、複数の予後因子を共変量とした Cox 回帰を用いて調整済みハザード比を推定する。

### 12.4. 副次評価項目の解析

無増悪生存期間については、主要評価項目である全生存期間と同様の解析を行う。奏効率については、奏効率とその信頼区間を推定し、カイ2乗検定を用いて解析する。

QOLについて2つの解析を行う。【治療負荷のQOLへの影響】では、ケアノート得点でdefinitive impairment of health-related QOL（9%:1/11）を定め、9%以上得点が悪化した時点でKaplan-Meierカーブから降りることとする。治療群ごとに描きlog-rank検定を用いて解析する。

【治療効果のQOLへの影響】では、EORTC QLQ-C30、ケアノートのそれぞれの尺度得点で、欠測データを考慮した形で経時型のデータ群間比較解析を行う。具体的には、severe impairment of health-related QOL（EORTC QLQ-C30では20%、ケアノートでは27%）を定め、その得点以上が悪化した時点でKaplan-Meierカーブから降りることとする。治療群ごとに描きlog-rank検定を用いて解析する。および、欠測を処理した上でrepeated measurement ANOVAで解析しその頑健性をみる。

有害事象は、各患者の試験治療中に発生した最悪事象に関してCTCAEのgrade 3または4の事象発現率と信頼区間を推定し、カイ2乗検定を用いて解析する。

### 12.5. 有意水準および解析ソフトウェア

いずれの解析も有意水準両側5%、信頼区間は両側95%信頼区間を用いる。解析にはSAS for Windows release 9.02, SAS Institute Inc., Cary, NC, USAを用いる。

### 12.6. 中間モニタリングおよび中間解析

#### 12.6.1 中間モニタリング

80例目のPDが確認された時点で無増悪生存期間の群間比較を行なうことで、試験継続についての評価を行なう。すなわち、無増悪生存期間延長効果においてゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群がゲフィチニブ単独療法群に対して十分に大きく上回る可能性が低いと判断される場合、試験の早期中止についての検討を行なう（futilityの観点からの評価）。解析はベイズ流事後分布（対数ハザード比の正規近似）に基づき実施する。無増悪生存期

間におけるゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群のゲフィチニブ単独療法群に対するハザード比が 0.7 を下回る事後確率が 5%以下のとき早期中止を検討する。解析の実施はこの研究グループに所属しない生物統計学者により実施される。

#### 12. 6.2 中間解析

本試験の主たる目的が達成されうどうかを評価する目的で中間解析を行う。主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに学会および論文にて公表する。中間解析はこの研究グループに所属しない生物統計家が行う。試験全体の  $\alpha$  エラーを両側 5%に保つために中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の  $\alpha$  消費関数を用いて調整し、群間の全生存期間について統計的有意性を調べる。 $\alpha$  消費関数として、O' Brian & Fleming タイプを用いる。中間解析においてゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群の全生存期間がゲフィチニブ単独療法群のそれを上回り、log-rank 検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し原則として試験を中止する。ゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群の生存曲線がゲフィチニブ単独群のそれを上回った場合には、統計学的検定による判断を行わず、futility に関する解析結果などを踏まえ総合的に臨床的判断をもって試験中止の可否を検討することとする。本中間解析は症例集積完了から 1.5 年後を目安として実施する。

#### 12. 7. 目標症例数と設定根拠

目標症例数：各群 170 例（計 340 例）

##### ※設定根拠

本試験の主要目的は、EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌を対象として、ゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群がゲフィチニブ単独療法群に対して、全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。この比較はログランク検定を用いて行う。なお本試験での有意水準は両側 5%とした。先に報告された NEJ002 試験などの結果を参考に、ゲフィチニブ単独療法群の全生存期間中央値を 27 カ月と仮定した。ゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法群のゲフィチニブ単独療法群に対する全生存期間におけるハザード比を 0.70 と見込んだ場合、有意水準両側 5%、検出力 80%、症例集積期間 4 年、最小症例追跡期間 3.5 年とすると、解析に必要な症例数は 168 例と算出される。若干の解析除外例の発生を考慮し、集積目標症例数を両群で 340 例と設定した。

#### 12. 8. データマネジメント

データは、試験実施本体とは独立に、下記機関において作成するデータベース管理システムによって中央管理される。症例報告書データの電子データ化、データに対するロジカルチェック（整合性の確認）などを実施する。データ全体の一貫性および評価可能性に関する最終チェックを終了し、全ての既知および未解決の問題点が解決された段階で、下記機関はデータベースの固定を宣言し、文書により幹事会に報告する。

データマネジメント実施機関名

メディカル統計株式会社

〒163-0227 東京都新宿区西新宿 2-6-1 新宿住友ビル 27 階

TEL:03-6826-7708 FAX:03-5909-3433

データマネジメント責任者 代表取締役 小田 英世

### 13. 実施期間

- 1) 症例集積期間：4 年間（2011 年 10 月～2015 年 9 月）
- 2) 観察期間：症例集積終了後 3.5 年間（～2019 年 3 月）

## 14. 有害事象の評価・報告

### 14.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」と、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. 後世代における先天性の疾病または異常
7. その他、上記に準じて重篤であるもの

### 14.2. 評価方法

1) 発現した有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 日本語訳 JCOG 版にて評価し、最悪 Grade を症例記録用紙に記載する。なお、当該様式以外での項目については、該当する区分の“その他”の障害とし以下の基準に従って grading したうえで症例報告書に記載する。

- Grade 0: 正常、正常／規準範囲内、無し
- Grade 1: 軽症／軽度の障害
- Grade 2: 中等症／中等度の障害
- Grade 3: 重症／高度の障害
- Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能に至る障害
- Grade 5: 死亡

2) 発現した重篤な有害事象は、当該薬剤投与との因果関係について検討し次の3段階で判定する。

- 否定できる
- 否定できない
- 不明

### 14.3. 重篤な有害事象の報告手順

#### (1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「14.1 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、以下のものとする。

- 1) 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すべての死亡（疾患進行による死亡や他病死を除く）
- 2) 予期されない Grade4 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）
- 3) Grade4 の肺臓炎

#### (2) 報告手順（付録 H 参照）

##### ①一次報告（発生を知った時点から 72 時間以内）

報告義務のある有害事象が発生した場合、各参加施設の施設責任者または担当医師は、本プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に、所属する医療機関の長に報告するとともに試験事務局（東北大学）へ口頭または電話で報告し、「重篤な有害

事象に関する報告書（一次報告）」（付録 F）にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。

#### ②二次報告（発生を知った時点から 7 日以内）

当該施設の施設責任者または担当医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」（付録 F）を完成させ、所属する医療機関の長に報告するとともに、試験事務局へ直接または FAX で提出する。

#### ③詳細調査報告

試験総括医師から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、施設責任者または担当医師は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、試験事務局に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

#### ④最終報告

当該施設の施設責任者または担当医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」（付録 F）を作成し、所属する医療機関の長および試験事務局に提出する。試験事務局は、各報告を受領の都度、可能な限り速やかに試験総括医師に報告する。

なお、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設の施設責任者の責任において適切に行うことが望まれる。

### 14.4. 重篤な有害事象の対応手順

#### (1) 一次報告後の対応

一次報告を受けた試験事務局は、試験総括医師に速やかに報告する。試験総括医師は、効果安全性評価委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。

緊急対策を要する場合、試験事務局に、緊急対策の内容とその理由を連絡する。試験事務局は全参加施設の施設責任者に緊急対策の内容とその理由を連絡する。参加施設の施設責任者は、緊急対策の内容とその理由を、所属する医療機関の長に報告する。

#### (2) 二次報告後の対応

二次報告を受けた試験事務局は、試験総括医師に報告する。試験総括医師は、効果安全性評価委員会に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付し評価を依頼する。

#### (3) 効果安全性評価委員会による評価・勧告

評価を依頼された効果安全性評価委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、試験総括医師に詳細調査の依頼を行う。試験総括医師は、当該施設の施設責任者または担当医師に詳細な情報の提供を実施するよう試験事務局に指示する。

効果安全性評価委員会は、提出された全ての情報に基づいて評価を行い、試験総括医師に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告書（付録 G）を提出する

勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・中断継続・再開、プロトコールの変更、全参加施設への有害事象報告の提供、医療機関の倫理委員会による審査実施などがある。

#### (4) 対策の決定

試験総括医師は、効果安全性評価委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。

試験総括医師は決定事項を試験事務局に連絡し、試験事務局は当該施設の施設責任者、効果安全性評価委員会、TCOG 臨床試験審査委員会に連絡する。

当該施設の施設責任者は試験事務局から受理した試験総括医師の決定事項を所属する医療機関