

201409008A

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 26 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 27 (2015) 年 3 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 26 年度総括研究報告書

研究代表者 坪井 正博

平成 27 (2015) 年 3 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 . . . . .	1
臨床試験実施計画書 . . . . .	6
新旧対照表プロトコル v1.8→v1.9 (案) . . . . .	70
第3回モニタリング報告書 . . . . .	77
II. 分担研究報告 . . . . .	116
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	133
IV. 研究成果の刊行物・印刷 . . . . .	140

# 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 国立がん研究センター東病院  
呼吸器外科 科長

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は無病生存期間、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24年3月から登録を開始した。平成27年3月15日現在計508例の症例集積が得られた。登録状況から、平成26年12月末に効果安全性評価委員会の審査を経て登録期間を2年延長した。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。平成27年2月末までに、40例の重篤な有害事象は報告されている。うちグレード3・網膜剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例については、予期しない有害事象として厚生労働省に報告した。その他、肺血栓塞栓症の有害事象が6例あり、効果安全性評価委員会の審査に従い、説明同意文書の改訂を行った。本試験のQC、QAを目的に監査委員会を設置し研究グループ間相互に直接閲覧による監査を行うシステムを構築し、H26年1月より監査を開始し、本年度内は2施設で実施した。運営上、大きな問題点は指摘されていない。

分担研究者	山本 信之 和歌山県立医科大学 第Ⅲ内科教授	分担研究者	岡本 勇 九州大学病院ARO次世代 医療センター特任准教授
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	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	杉尾 賢二 大分大学医学部第Ⅱ外科 教授	分担研究者	横井 香平 名古屋大学医学部附属病院 呼吸器外科教授
分担研究者	豊岡 伸一 岡山大学医学部 臨床遺伝子医療学教授	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	伊達 洋至 京都大学医学部附属病院		

- 分担研究者 岡本 浩明  
横浜市立市民病院  
呼吸器内科科長・腫瘍内科長  
部長
- 分担研究者 山中 竹春  
横浜市立大学大学院医学研究  
科臨床統計学  
教授
- 分担研究者 鈿持 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<sub>2</sub>) ≥ 70 Torr または経皮酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) ≥ 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(25mg/m<sup>2</sup>) を day1,8、

CDDP(80mg/m<sup>2</sup>) を day1 に投与

B群：PEM+CDDP併用療法

PEM(500mg/m<sup>2</sup>) を day1、

CDDP(80mg/m<sup>2</sup>) を day1 に投与

ただし、プロトコール治療完了後、あるいはプロトコー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

最終プロトコール治療日から 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。

プロトコール治療開始日より 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、プロトコール治療開始日より 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5年、追跡期間5年、  
総研究期間10年

【第三年度；平成26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、本プロトコー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。今年度に入って登録症例数が増え、協力施設を7施設追加して計42施設になったこともあり、ここ最近の3か月は当初の予定集積ペースである月平均20例程度の実績を積み上げている。平成27年3月15日現在計508例の症例集積が得られている。しかしながら、当初の予定登録期間である平成26年度末までに登録完了することができなかったため、効果安全性評価委員会の承認を得て、登録期間を平成28年12月末まで2年間延長した。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。各施設の施設責任者、呼吸器外科および内科の責任者、施設コーディネーターに文書で登録促進をお願いしている。

平成27年2月末までに、40例の重篤な有害事象は報告されている。うちグレード3・網膜剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例については、予期しない有害事象として厚生労働省に報告した。その他、肺血栓塞栓症の有害事象が8例あり、効果安全性評価委員会の審査に従い、説明同意文書の改訂を行った。第3回のモニタリングはH27年1月に行い、効果安全性評価委員会の審査、承認を受けた。

本試験は7つの研究グループ(九州肺癌研究機構、瀬戸内肺癌研究会、日本・多国間臨床試験機構、西日本がん研究機構、中日本呼吸器臨床研究機構、東京がん化学療法研究会、胸部腫瘍臨床研究機構)による多グループ共同臨床試験であるが、このうち6グループには監査体制がなかった。そこで、平成26年度に本試験のQC、QAを目的に監査委員会を設置し研究グループ間相互に直接閲覧による監査を行うシステムを構築した。本年度は2施設の監査を終了した。監査を受けた施設に、改善を求めるような事象はなかった。

### 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。グループ内、グループ間で情報共有を頻繁に行って研究を推進していく。来年度の早期に症例登録に至らない理由を調査、検討し、登録促進の打開策を打ち出したい。

肺血栓塞栓症については、肺切除後の合併症としても、シスプラチン併用レジメンの副作用としても既知の有害事象であったが、説明同意文書への追記し、参加各施設との情報共有ができたことは有意義であっ



た。シスプラチン併用レジメンを用いた術後補助化学療法について、本邦では多施設で500例を超える症例集積を行っているのは本研究のみであり、今後も有害事象の発生とプロトコール治療の関連については慎重な検討を要す。

監査実施施設を拡大して、本研究の質の担保を行っていく必要がある。

#### E. 結論

本事業による採択を受け、平成24年3月より症例登録を開始した。平成26年3月15日時点で508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

プロトコール治療との関連を否定できない予期しない重度有害事象として、グレード3・網膜剥離1例、グレード3・胆嚢炎1例、グレード4・心停止1例を厚生労働省に報告した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関する論文（研究紹介）は、現在作成検討中である。

##### 2. 学会発表

研究の結果については発表していない。平成26年度の米国臨床腫瘍学会の50周年記念シンポジウムでスタンフォード大学のHeather Wakelee先生から本研究が紹介された。

#### 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。

# 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 実施計画書

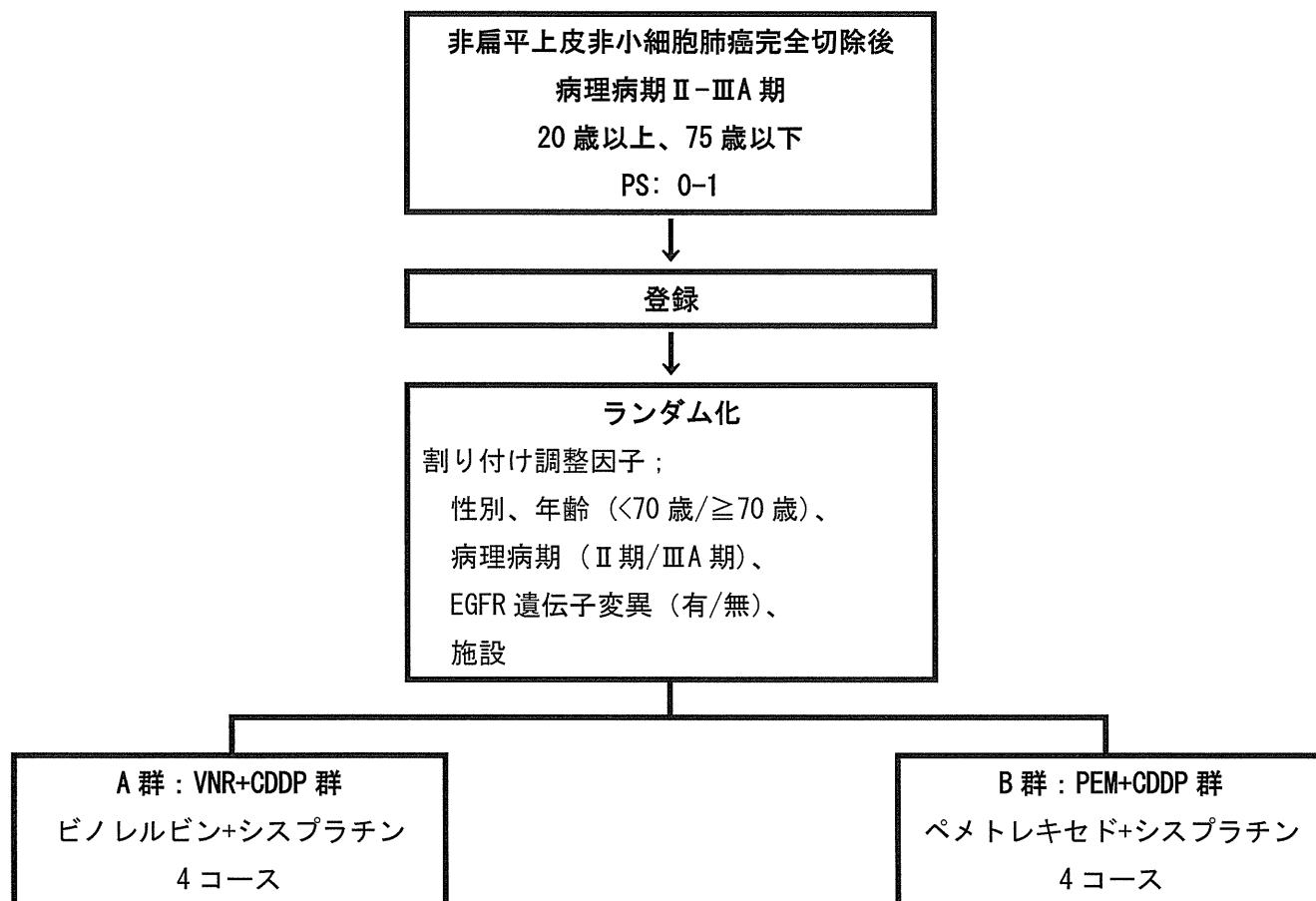
研究代表者 国立がん研究センター東病院 坪井 正博

研究事務局 和歌山県立医科大学 山本 信之  
静岡県立静岡がんセンター 劔持 広知

2011年1月5日 原案作成  
2011年2月8日 Ver. 1.0  
2011年6月10日 Ver. 1.1  
2011年8月16日 Ver. 1.2  
2011年8月24日 Ver. 1.3  
2011年9月12日 Ver. 1.4  
2011年11月1日 Ver. 1.5  
2012年10月12日 Ver. 1.6  
2013年3月4日 Ver. 1.7  
2014年3月14日 Ver. 1.8  
2014年12月28日 Ver. 1.9

## 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、手術での切除検体にて病理学的にR0切除、R1(is)、R1(cy+)のいずれかが確認されている。

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/mm<sup>3</sup> 以上ならびに好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 血小板数 10万/mm<sup>3</sup> 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（PaO<sub>2</sub>）≥70Torr または経皮酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）≥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に含まない）。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 B<sub>12</sub> 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、本試験プロトコル治療中及び終了後から 6 ヶ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/m<sup>2</sup>）、第1、8日目にビノレルビン（25 mg/m<sup>2</sup>）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/m<sup>2</sup>）、ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）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： 5 年（2012 年 1 月から 2016 年 12 月）

追跡期間： 登録終了後 5 年

総研究期間： 10 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。

## 0.6. 問い合わせ

### 0.6.1. 適格規準、治療変更規準、有害事象報告、医学的判断を要するもの 研究事務局

山本信之

公立大学法人 和歌山県立医科大学 内科学第三講座

〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811 番地の1

TEL ; 073-447-2300

E-mail ; nbyamamo@wakayama-med.ac.jp

釧持広知

静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL ; 055-989-5222、FAX ; 055-989-5783

E-mail ; h.kenmotsu@scchr.jp

### 0.6.2. 登録手順、GRF 入力について

特定非営利特定活動法人西日本がん研究機構 (West Japan Oncology Group; WJOG) データセンター

TEL ; 06-6633-7400

FAX ; 06-6633-7405

E-mail ; datacenter@wjog.jp

受付時間 ; 月～金 9 時～17 時 (祝祭日, 年末年始 12/29-1/3 を除く)

## 目次

0. 本試験の概要	i
0.1. シェーマ	ii
0.2. 目的	ii
0.3. 対象	iii
0.4. 治療	iv
0.5. 予定登録数と研究期間	iv
0.6. 問い合わせ	v
1. 目的	4
2. 背景と試験デザイン	5
2.1. 背景	5
2.2. 試験デザインと根拠	8
2.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	9
2.4. 本試験の意義	9
3. 本試験で用いる規準・定義	10
3.1. TNM 臨床分類	10
3.2. 病期分類（病理病期）	11
3.3. WHO 肺悪性上皮腫瘍組織学的分類（2003）	11
3.4. リンパ節郭清（ND: Node Dissection）	12
3.5. 胸膜浸潤の程度	12
3.6. 有害事象の評価	12
4. 患者選択規準	13
4.1. 適格規準	13
4.2. 除外規準	14
5. 登録・割り付け	15
5.1. 登録連絡先	15
5.2. 登録手順	15
5.3. ランダム割り付けと割付調整因子	15
6. 治療計画と治療変更規準	17
6.1. プロトコール治療	17
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	19
6.3. 治療変更規準	20
6.4. 併用療法・支持療法	23
6.5. 後治療	26

7.	薬剤情報と予期される有害反応	27
7.1.	薬剤情報	27
7.2.	予期される有害反応	27
7.3.	有害事象/有害反応の評価	28
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	29
8.1.	登録前評価項目	29
8.2.	治療期間中の検査と評価項目	29
8.3.	プロトコール治療終了後の検査と評価項目	30
8.4.	スタディカレンダー	32
9.	データ収集	33
9.1.	登録番号	33
9.2.	症例報告書	33
9.3.	症例報告書の回収方法	33
9.4.	症例報告書の提出期限、回収時期	33
10.	有害事象の報告	34
10.1.	重篤な有害事象の定義	34
10.2.	報告義務のある有害事象	34
10.3.	有害事象報告の手順	34
10.4.	効果・安全性評価委員会での審議	35
10.5.	参加施設への連絡	35
10.6.	厚生労働省への報告義務	35
11.	効果判定とエンドポイントの定義	36
11.1.	効果判定	36
11.2.	解析対象集団の定義	36
11.3.	エンドポイントの定義	36
12.	統計学的事項	39
12.1.	予定登録数、試験結果の判断規準	39
12.2.	解析計画	40
13.	倫理的事項	42
13.1.	患者の保護	42
13.2.	インフォームドコンセント	42
13.3.	個人情報の保護と患者識別	43
13.4.	プロトコールの遵守	44



13.5.	健康被害への補償について	44
13.6.	医療機関の倫理審査委員会の承認	44
13.7.	第3項先進医療（高度医療）としての承認	45
13.8.	プロトコールの内容変更について	45
14.	モニタリングと監査	47
14.1.	定期モニタリング	47
14.2.	施設訪問監査	48
15.	利益相反（Conflict of Interest: COI）に関する事項	49
16.	研究組織	50
16.1.	参加研究グループとグループ代表者	50
16.2.	研究代表者	50
16.3.	研究事務局	50
16.4.	参加施設	50
16.5.	効果・安全評価委員会	53
16.6.	試験運営事務局	53
16.7.	データセンター	53
16.8.	統計解析責任者	53
16.9.	運営委員会/プロトコール作成委員会	53
17.	試験の費用負担	55
17.1.	試験運営事務局による支援	55
17.2.	試験治療に関する費用	55
17.3.	医薬品の購入に関する契約と購入の流れ	55
18.	研究結果の発表	56
19.	試験計画の事前登録	57
20.	参考文献	58

## Appendix1:ヘルシンキ宣言

## 1. 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（オープンラベル第Ⅲ相臨床試験）。

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

### 本試験の位置付け

本臨床試験は厚生労働省医政局長通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づき、ペメトレキセドの非扁平上皮非小細胞肺癌術後療法における有効性および安全性を検討するために、第3項先進医療（高度医療）として実施する試験である。

本試験で得られた結果については、先進医療会議に報告する。研究代表者は当該試験結果等を踏まえ、新たな試験計画に基づく先進医療に係る申請、または医薬品等の製造販売業者との協力による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審第104号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）等の適用や治験実施の可能性などについて検討を行う。

## 2. 背景と試験デザイン

### 2.1. 背景

#### 2.1.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状

非小細胞肺癌は肺癌の約80-85%を占め、本邦における切除例の5年生存割合は約60%と報告されている。とくに、Ⅱ-ⅢA期の切除後の5年生存割合は30-60%であり、良好とは言えない<sup>[1]</sup>。

表 2.1.1 非小細胞肺癌外科切除 12,620 例の病期別 5 年生存割合

	病期						
	I A	I B	Ⅱ A	Ⅱ B	Ⅲ A	Ⅲ B	Ⅳ
臨床病期							
5年生存割合 (%)	77.3	59.8	54.1	43.9	38.3	32.6	26.5
病理病期							
5年生存割合 (%)	83.9	66.3	61.0	47.4	32.8	29.6	23.1

#### 2.1.2 術後補助化学療法の標準治療

2004年以降、術後補助化学療法の有用性が報告されるようになった。International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) は、完全切除されたⅠ-Ⅲ期の非小細胞肺癌 1,867 症例を対象に、シスプラチンを含む併用化学療法を行う群と手術単独群を比較した試験であり、生存期間中央値、5年生存割合はそれぞれ、化学療法群 50.8 ヶ月、44.5%、手術単独群 44.4 ヶ月、40.4%であり、術後化学療法群の生存期間がわずかではあったが有意に延長していた (ハザード比 (HR) 0.86 (95%CI 0.76-0.98),  $p < 0.03$ )<sup>[2]</sup>。また、JBR.10 試験では、完全切除されたⅠB-Ⅱ期 (T3N0 を除く) の非小細胞肺癌 482 例を対象に、シスプラチン+ビノレルビン併用化学療法を4コース行う群と手術単独群を比較する第Ⅲ相試験であり、生存期間中央値、5年生存割合は術後化学療法群 94 ヶ月、69%、手術単独群 73 ヶ月、54%で、シスプラチン+ビノレルビンの術後化学療法により生存期間の有意な延長が認められた (HR 0.69 (95%CI 0.52-0.91),  $p=0.04$ )。しかし、サブグループ解析ではⅡ期では有意な延命効果が認められたものの、ⅠB期での延命効果は認められなかった<sup>[3]</sup>。完全切除されたⅠB-ⅢA期の非小細胞肺癌 840 症例を対象に、シスプラチン+ビノレルビン併用化学療法を4コース行う群と手術単独群を比較した、Adjuvant Navelbine® International Trialist Association (ANITA) 試験でも、生存期間中央値、5年生存率はシスプラチン+ビノレルビン群 65.8 ヶ月、51.2%、手術単独群 43.7 ヶ月、42.6%で有意な改善が認められた (HR 0.80 (95%CI 0.66-0.96),  $p=0.017$ )。しかし、サブグループ解析では JBR.10 と同様、ⅠB期における生存期間の延長効果は認められなかった<sup>[4]</sup>。

最近の大規模なシスプラチンベースの術後化学療法の比較試験に登録された 4,584 例のメタアナリシス (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)) では、全体での死亡に対する HR は 0.89 (95%CI 0.82-0.96) であり、シスプラチン併用化学療法により生存期間が有意に延長することが示された ( $p=0.005$ )。シスプラチンに併用する薬剤としては、ビノレルビンのみが有意な延命効果を示した。病期別にみると、Ⅱ期及びⅢ期では術後化学療法により生存期間は有意に改善したが、ⅠB期では改善する傾向のみ、ⅠA期では逆に悪化する傾向が認められた<sup>[5]</sup>。

これまでの比較試験、メタアナリシスの結果から、病理病期Ⅱ-ⅢAに対しては術後化学療法の有効性が示されており、シスプラチンベースの化学療法が標準治療である。使用するレジメンに関しては、LACEの結果も合わせて考えると、現在のところビノレルビン+シスプラチンのエビデンスレベルが最も高いと考えられる。

### 2.1.3. 非扁平上皮非小細胞肺癌に対するシスプラチン+ペメトレキセド療法の有効性

2008年には未治療進行非小細胞肺癌を対象としたシスプラチン+ペメトレキセドとシスプラチン+ゲムシタビンを比較するランダム化第Ⅲ相試験の結果が報告された<sup>[6]</sup>。主要評価項目である全生存期間で、シスプラチン+ゲムシタビンに対する非劣性が証明され（生存期間中央値は10.3ヵ月 vs. 10.3ヵ月,  $p=0.94$ ）、腺癌と大細胞癌のサブグループ解析ではシスプラチン+ペメトレキセド群で有意に生存期間が延長していた（腺癌;12.6ヵ月 vs. 10.9ヵ月,  $p=0.03$ 、大細胞癌; 10.4ヵ月 vs. 6.7ヵ月,  $p=0.03$ ）。また、既治療非小細胞肺癌を対象としたペメトレキセドとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験でも、腺癌のサブグループ解析でペメトレキセドが有意な生存期間の延長効果を認めた<sup>[7]</sup>。これらの結果より、ペメトレキセドは非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性が高いと考えられている。

### 2.1.4. 非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチンの術後補助化学療法

完全切除されたⅠB-Ⅱ期の非小細胞肺癌118症例を対象に、ペメトレキセド+シスプラチンとペメトレキセド+カルボプラチンのランダム化第Ⅱ相試験が行われた。ペメトレキセド+シスプラチン群ではmedian dose intensityはペメトレキセド98.7%、シスプラチン98.8%と良好であり、グレード3または4の血液毒性の頻度も14.1%と低い結果であった<sup>[8]</sup>。

表 2.1.4 完全切除された非小細胞肺癌に対するペメトレキセド+シスプラチンとペメトレキセド+カルボプラチンのランダム化第Ⅱ相試験の安全性

グレード3または4の毒性	ペメトレキセド+シスプラチン (%)	ペメトレキセド+カルボプラチン (%)
好中球減少	14.1	11.1
貧血	0.0	5.6
血小板減少	0.0	5.6
発熱性好中球減少	0.0	3.7
無力症	6.3	3.7
嘔気	4.7	0.0
嘔吐	4.7	0.0
倦怠感	0.0	3.7

### 2.1.5. 予後因子

2005年に報告された、「日本肺癌登録合同委員会」の報告を表2.1.5.に示す。多変量解析の結果、性別、年齢、病理病期が独立した予後因子であった<sup>[9]</sup>。この報告からは、男性、70歳以上、病期が進行した患者で予後が不良であった。

また、上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子変異陽性患者では、ゲフィチニブやエルロチニブのようなEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が有効であり<sup>[10-14]</sup>、EGFR遺伝子変異陰性の患者と比較し、予後が良好であることが報告されている<sup>[15]</sup>。