

表 2.1.5. 肺癌登録合同委員会の報告による、非小細胞肺癌の予後解析

	リスク比	95%信頼区間	p 値
性別			
男性			
女性	0.722	0.662-0.787	0.000
年齢			
<50			
50≤, <70	1.131	0.987-1.297	0.077
70≤	1.647	1.430-1.897	0.000
組織型			
腺癌			
大細胞癌	1.129	0.945-1.350	0.180
腺扁平上皮癌	1.422	1.179-1.715	0.000
病理病期			
IA			
IB	1.958	1.734-2.212	0.000
IIA	2.087	1.676-2.601	0.000
IIB	3.252	2.847-3.714	0.000
IIIA	4.924	4.397-5.515	0.000
IIIB	7.237	6.395-8.190	0.000

2.1.6. 対象集団選択の根拠

1) 病理病期Ⅱ・ⅢA期のみを対象とした理由

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（ $p=0.005$ ）。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^[5]。また、ⅢB期に関しては、IALTとBig Lung Trialのみが対象集団に含まれていたが、全患者の1.5%と8%とごく少数であり、有効性が示されているとは言えないため、除外した^[2, 16]。また、2009年にUnion Internationale Contre le Cancer (UICC)によりTNM分類は第7版に改訂された^[17]。過去の試験では第6版の分類が用いられており^[18]、一部対象が異なるが、新しい治療開発を行うに当たり今後使われない分類を用いることは適切でないと考え、本臨床試験では第7版のTNM分類を用いることとした。

2) 非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした理由

過去の大規模な臨床試験のサブグループ解析において、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ことが報告されている^[7, 19]。また、本邦で行われた、既治療非小細胞肺癌を対象としたペメトレキセド（500mg/m²と1000mg/m²）の無作為化第Ⅱ相試験のサブグループ解析においても、非扁平上皮癌で有効であった^[20]。以上より、本臨床試験においては、ペメトレキセドの有効性が示されている非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした。

2.2. 試験デザインと根拠

2.2.1. ランダム化第Ⅲ相試験

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌患者では、ペメトレキセド+シスプラチンの併用化学療法を行うことで、化学療法による延命効果を得られることが期待される。しかしながら、現在までに、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の術後補助化学療法としての有効性を示す報告はない。完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌における、安全かつ有効な治療戦略開発のために、ペメトレキセド+シスプラチンの併用療法の安全性、有効性を検証することが必要である。従って我々は、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術後補助療法としての安全性、有効性を検証するランダム化第Ⅲ相試験を計画した。

2.2.2. エンドポイントの設定根拠

本試験では、主要エンドポイントを真のエンドポイントである全生存期間とした。また、過去の大規模な術後補助化学療法の第Ⅲ相試験においても、全て主要エンドポイントは全生存期間であった^[2-4, 16, 21]。無病生存期間は副次エンドポイントとして評価する。また、治療完遂割合、有害事象発生割合も副次エンドポイントとした。

2.2.3. 臨床的仮説と症例数設定根拠

本試験は、「ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群の全生存期間が、ビノレルビン+シスプラチン併用療法群よりも有意に上回る」ことを検証するための優越性試験である。試験治療群の5年生存割合は58%、標準治療群の5年生存割合を50%と仮定する（生存時間分布が指数分布に従うという仮定の下で、ハザード比=0.786に相当）。 α = 片側 0.05、 $1-\beta$ = 0.8、登録期間3年、追跡期間5年（最終症例登録から5年）のもとで、ログランク検定を実施するために必要イベント数（死亡数）及び必要症例数を算出する。ただし、生存時間分布は指数分布とする。426 イベントが必要であり、これを被験者集積率一定の下で達成するために、777 例が必要になる。以上から、両群計 800 例を本試験の予定登録数とする。

2.2.4. 患者登録見込み

参加予定施設（50 施設）における、pⅡ-ⅢA 期の非扁平上皮非小細胞肺癌症例数（年齢；20-75 歳、PS (ECOG)；0 または 1、肺葉切除以上の外科切除が行われている）は、年間約 500 例程度である。そのうち、同意取得率が 50-60%程度と考えられ、年間 250-300 例の集積が可能であり、3 年間の集積で 800 例の患者登録は可能と考えられる。

2.2.5. 割付調整因子の設定根拠

1) 性別（男/女）

女性において予後がよい傾向にあり、調整因子とした。

2) 年齢（70 歳未満/70 歳以上）

高齢者において予後が悪い傾向にあり、調整因子とした。

3) 病理病期（Ⅱ期/ⅢA 期）

病期が予後に関与していることは明らかであり、調整因子とした。

4) EGFR 遺伝子変異（Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異）（有/無）

EGFR 遺伝子の感受性変異陽性患者では、再発時に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が投与される可能性が高く、予後に関与すると判断し、調節因子とした。EGFR 遺伝子変異に関しては登録前に測定する（測定法は問わない）。

5) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、調節因子とした。

2.2.6. 病理中央診断について

本臨床試験において、病理中央診断は実施しない。

2.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.3.1. 予想される利益

A 群（VNR+CDDP 療法）は現在一般的に非小細胞肺癌の術後補助化学療法として用いられる治療であり、試験参加による利益は特にない。B 群（PEM+CDDP 療法）も転移性非小細胞肺癌に対しては一般的に用いられる治療法であり、術後補助化学療法においても同様の効果、安全性が期待される。また、B 群では、ペメトレキセドの薬剤のみは提供される。

また、試験参加者の試験期間中の薬剤費（ペメトレキセド以外）、診療費はすべて患者の保険及び患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上の利益はない。

2.3.2. 予想される危険と不利益

本試験の PEM+CDDP 療法は、転移性非小細胞肺癌に対しては一般的に用いられる治療法であるが、術後補助化学療法の大規模検討はなく、有害事象が予期された範囲内かどうかを定期的にモニタリングし、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には、慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.4. 本試験の意義

本試験では、完全切除された病理病期 II-III A 期の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する術後補助療法での PEM+CDDP 療法の優越性を検証する。PEM+CDDP 療法の意義を、術後補助化学療法の標準的治療とみなされる VNR+CDDP 療法との比較で検討し、非扁平上皮非小細胞肺癌に対する治療法の確立に貢献しうると考えられる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. TNM 臨床分類

本試験においては、UICC 国際対がん連合 TNM 悪性腫瘍の肺の分類（2009年、第7版）の定義を用いる。

1) T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の存在が判定できない。あるいは、喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡的では観察できない
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ)
- T1 腫瘍最大径 ≤ 3 cm、肺か臓側胸膜に覆われている、葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし（すなわち主気管支に及んでいない）
- T1a 腫瘍最大径 ≤ 2 cm
- T1b 腫瘍最大径 > 2 cmでかつ ≤ 3 cm
- T2 腫瘍最大径 > 3 cmでかつ ≤ 7 cm、または腫瘍最大径 ≤ 3 cmでも以下のいずれかであるもの（T2a）
- ・主気管支に及ぶか気管分岐部より ≥ 2 cm離れている
 - ・臓側胸膜に浸潤
 - ・肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない
- T2a 腫瘍最大径 > 3 cmでかつ ≤ 5 cm、あるいは ≤ 3 cmで胸膜浸潤有り（PL1、PL2、葉間の場合はPL3）
- T2b 腫瘍最大径 > 5 cmでかつ ≤ 7 cm
- T3 腫瘍最大径 > 7 cmの腫瘍：胸壁（superior sulcus tumorを含む）、横隔膜、横隔神経、縦隔胸膜、心嚢のいずれかに直接浸潤：分岐部より2cm未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない：一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎：同一肺葉内の不連続な副腫瘍結節
- T4 大きさは問わず縦隔、心、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節

2) N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節評価不能
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 同側の気管支周囲かつ/または同側肺門、肺内リンパ節への転移で原発腫瘍直接浸潤を含める
- N2 同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節への転移
- N3 対側縦隔、対側肺門、同側または対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移

3) M-遠隔転移

- MX 遠隔転移評価不能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移がある
- M1a 対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水（同側、対側）、悪性心嚢水
- M1b 他臓器への遠隔転移がある

肺	: PUL	骨髄	: MAR	骨	: OSS	胸膜	: PLE
肝臓	: HEP	腹膜	: PER	脳	: BRA	副腎	: ADR
リンパ節	: LYM	皮膚	: SKI	その他	: OTH		

要約

肺	
TX	細胞診のみ陽性
T1	腫瘍の最大径 ≤ 3 cm
T1a	腫瘍の最大径 ≤ 2 cm
T1b	腫瘍の最大径 > 2 cmかつ ≤ 3 cm
T2	腫瘍の最大径 ≤ 7 cm、気管分岐部 ≥ 2 cm、臓側胸膜浸潤、部分的無気肺
T2a	腫瘍の最大径 > 3 cmかつ ≤ 5 cm、あるいは ≤ 3 cmで臓側胸膜浸潤
T2b	腫瘍の最大径 > 5 cmかつ ≤ 7 cm
T3	腫瘍最大径 > 7 cmの腫瘍、胸壁、横隔膜、心膜、縦隔胸膜への浸潤、気管分岐部 < 2 cm、一側全肺の無気肺、一側全肺の閉塞性肺炎、同一肺葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節
N1	同側肺門リンパ節転移
N2	同側縦隔リンパ節転移
N3	対側肺門、対側縦隔、前斜角筋または鎖骨上窩リンパ節転移
M1	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水、悪性心嚢水、遠隔転移
M1a	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水（同側、対側）、悪性心嚢水
M1b	他臓器への遠隔転移

3.2. 病期分類（病理病期）

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1aまたはT1b	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T1aまたはT1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB 期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1aまたはT1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
IV 期	Any T	Any N	M1aまたはM1b

3.3. WHO 肺悪性上皮腫瘍組織学的分類（2003）

本試験の対象を○で示す。

- 1) 扁平上皮癌
- 2) ○腺癌
- 3) ○大細胞癌（ただし大細胞神経内分泌癌は除く）
- 4) ○腺扁平上皮癌
- 5) 肉腫様癌
- 6) カルチノイド腫瘍
- 7) 唾液腺腫瘍
- 8) 前浸潤性病変

3.4. リンパ節郭清 (ND: Node Dissection)

※本定義は肺癌取扱い規約【第7版】に準ずる。

範囲による肺切除術の分類	
ND 0	リンパ節郭清を行わないか、または第1a群のリンパ節が不完全に切除されたリンパ節郭清をいう。
ND 1a	第1a群のみのリンパ節が切除されたリンパ節郭清をいう。
ND 1b	第1a、1b群のリンパ節までが切除されたリンパ節郭清をいう。
ND 2a-1	第1a、1b群及び第2a-1群のリンパ節までが切除されたリンパ節郭清をいう。
ND 2a-2	第1a、1b群及び第2a-1、2a-2群のリンパ節までが切除されたリンパ節郭清をいう。
ND 2b	第1a、1b群、第2a-1、2a-2群及び第2b群のリンパ節までが切除されたリンパ節郭清をいう。
注：ND3 α は第3 α 群を、ND3 β は第3 β 群を、ND3 γ は第3 γ 群のリンパ節が切除されたリンパ節郭清をいう。	
注：上記のリンパ節郭清範囲で表記できない場合には、郭清範囲をリンパ節番号などで記載する。	

3.5. 胸膜浸潤の程度

※本定義は肺癌取扱い規約【第7版】に準ずる。

PL0	癌組織が肉眼的に臓側胸膜表面に達していない。
PL1	癌組織が肉眼的に臓側胸膜表面に達している。
PL2	癌組織が肉眼的に臓側胸膜表面に明らかに露出している
PL3	癌組織が肉眼的に壁側胸膜をこえ、連続的に胸壁、横隔膜、縦隔臓器あるいは分葉のあるなしに関わらず葉間を越えて隣接肺葉に及んでいる。
p10	癌組織が組織学的に臓側胸膜弾力膜をこえていない。
p11	癌組織が組織学的に臓側胸膜弾力膜をこえているが、臓側胸膜表面に達していない。
p12	癌組織が組織学的に明らかに臓側胸膜表面に露出している。
p13	癌組織が組織学的にさらに胸壁、横隔膜、縦隔臓器、あるいは葉間を越えて隣接肺葉に及んでいる。
<p>* 腫瘍浸潤が胸膜弾力膜を超えているか否かが通常の組織学的検査で明らかでない場合には、弾性線維染色を行うことを推奨する。</p> <p>* PL3、p13 では浸潤臓器名を記載する。</p> <p>* 葉間PL (p1) 3 については、本取扱い規約では以下のように規定する。 1) PL3：分葉の有無にかかわらず、癌組織が肉眼的に葉間を越えて隣接肺葉に及んでいる場合を葉間PL3 とする。 2) p13：分葉の有無にかかわらず、癌組織が組織学的に葉間を越えて隣接肺葉におよんでいる場合を葉間p13 とする。</p> <p>* 胸壁浸潤癌 (p13 胸壁) においては、その深達度をT因子に付加して記載する。 pT3a 壁側胸膜まで浸潤している。 pT3b 胸内筋膜 (endothoracic fascia) まで浸潤している。 pT3c 肋骨または胸壁軟部組織まで浸潤している。</p> <p>* 胸膜浸潤とT 因子との関係については、以下のように規定する。 1) PL0 (p10) はT 因子に影響しない。 2) PL1~2 (p11~2) の症例は腫瘍径が3 cm以下であってもT2a (pT2a) とする。 従って、T1a、b (pT1a、b) はPL0 (p10) とする。 3) PL3 (p13) は、浸潤臓器によりT3 (pT3) あるいはT4 (pT4) とする。 ただし、他臓器浸潤のない葉間PL3 (p13) は、他により高いと判断される項目がなければT2 (pT2) とする。</p>	

3.6. 有害事象の評価

有害事象の評価には、NCI-CTCAE (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 の日本語訳 JCOG 版 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v13.1) 対応 -2010年9月11日] を用いる。

4. 患者選択規準

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。

4.1. 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) (3.3.を参照)。

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。

《選択的リンパ節郭清》肺門リンパ節郭清と縦隔のリンパ節郭清を選択的に行う郭清法をさす。

郭清すべき縦隔リンパ節の選択方法は以下に従う。

右上葉肺癌	No. 2R, 4R	左上葉上区肺癌	No. 4L-6
右中葉肺癌	No. 2R, 4R, 7	左上葉舌区肺癌	No. 4L-7
右下葉肺癌	No. 7-9	左下葉肺癌	No. 7-9

- 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
- * Cockcroft-Gaultの式

$$\text{男性：クレアチニン・クリアランス} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 kg}}{72 \times \text{血清クレアチニン mg/dl}}$$

$$\text{女性：クレアチニン・クリアランス} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 kg}}{72 \times \text{血清クレアチニン mg/dl}} \times 0.85$$

- 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。

4.2. 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 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、本試験プロトコー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。

5. 登録・割り付け

5.1. 登録連絡先

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）

5.2. 登録手順

- 1) 施設責任医師または担当医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が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ことなどを確認した後、WJOGデータセンターにて症例を登録する。
- 2) 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに登録票をFAX送信する。
データセンターは、適格性を確認し、割付を実施した後、登録番号、治療群および薬剤投与量を明記した「登録結果通知」を登録医師宛てに発行する。この送付をもって登録とする。

5.2.1. 登録に際しての注意事項

- 1) 施設責任医師または担当医師は、被験者登録が完了するまで試験薬を投与してはならない。
- 2) 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。
重複登録の場合、いかなる場合も初回の登録情報（症例登録番号）を採用する。誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにWJOGデータセンターに連絡すること。
- 3) 登録後は、14日以内に指示された薬剤の投与を開始すること。
- 4) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時のシステム画面から伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は藤本式による参考量である。必ず施設採用の計算式で確認の上、投与量を決定する。

5.2.2. 患者選択規準に関する問い合わせ先

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

鈕持広知 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

5.3. ランダム割り付けと割付調整因子

登録にあたって治療群はWJOGデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割り付けに際しては、①性別（男/女）、②年齢（70歳未満/70歳以上）、③病理病期（II/IIIA）、④EGFR 遺伝子

変異（Exon19の欠失またはExon21のL858R点突然変異）（有/無）、⑤施設 の5つで大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療及び治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。（「14.1.3. プロトコール逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコール治療

術後21日以上56日以内に登録し、割り付けられた治療群を確認し、登録後14日以内に治療を開始する。（登録日を規準とし、2週後の同一曜日は可とする）

なんらかの理由で投与開始が15日以降になった場合には、その理由をCRFにて報告すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として詳細を報告する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するかは担当医の判断による。

投与終了後は、転移・再発が確認されるまで抗癌治療は行わず、経過観察を行う。

プロトコール治療は以下のとおり。

A群（VNR+CDDP群）：術後にビノレルビン+シスプラチンによる化学療法4コース

B群（PEM+CDDP群）：術後にペメトレキセド+シスプラチンによる化学療法4コース

6.1.1. A群：術後ビノレルビン+シスプラチン療法（VNR+CDDP）群

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。

薬剤	用量 (mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
ビノレルビン	25	静注/10分以内	Day 1, 8
シスプラチン	80	静注/60-120分	Day 1

1) ビノレルビン、シスプラチン投与量計算のガイドライン

- ① 体表面積は小数点第3位まで求め薬剤投与量を計算する。算出された投与量は、ビノレルビンは小数点以下を、シスプラチンは5 mg/body単位（例：算出された投与量が104.4 mgの場合は100 mg、107.5 mgの場合は105 mgとする）を切り捨てる。
- ② 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にシステム上に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ③ 治療開始後の体重変動による投与量の再計算は行わない。

2) ビノレルビン投与のガイドライン

ビノレルビンは、50 mLの生理食塩水、5%ブドウ糖液または電解質維持液に溶解し、約10分以内で点滴静注する。

3) シスプラチン投与のガイドライン

シスプラチンは、原液または250-500 mLの生理食塩水（またはブドウ糖）に混和し、60-120分で点滴静注する。シスプラチンの投与後、1,000-2,000 mLの生理食塩水を含む輸液を投与する。投与中は

尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミドなどの利尿剤を投与する。制吐剤として、必要に応じて5-HT₃受容体拮抗剤、ステロイド、NK1受容体拮抗薬などの投与を行う。

推奨レジメン例 (Day1)

120分	Pre-hydration 0.45% NaCl 1,000mL KCl 20mEq + MgSO ₄ 8mEq	
15分	パロノセトロン (アロキシ静注 [®]) 0.75mg デキサメタゾン (デキサート注 [®]) 9.9mg 生理食塩液 50mL	【内服療法】 Day1 アプレピタント (イメンド [®]) 125mg Day2-3 アプレピタント (イメンド [®]) 80mg Day2-4 デキサメタゾン 4mg
5分	ビノレルビン 25mg/m ² 生理食塩液 50mL	
60分	シスプラチン 80mg/m ² 生理食塩液 500mL	
60分	20% D-マンニトール 300mL	
120分	Post-hydration 0.45% NaCl 1,000mL+KCl 20mEq	

6.1.2. B群：術後ペメトレキセド+シスプラチン療法 (PEM+CDDP) 群

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。

薬剤	用量 (mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
ペメトレキセド	500	静注/約10分	Day 1
シスプラチン	75	静注/60-120分	Day 1

1) 葉酸及びビタミンB₁₂投与のガイドライン

- ① 葉酸：ペメトレキセド初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。
なお、ペメトレキセドの投与を中止または終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
- ② ビタミンB₁₂：ペメトレキセド初回投与の7日以上前からビタミンB₁₂として1回1mgを筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後22日目頃まで9週ごとを目安に投与する。
- ③ 尚、本試験の登録前より葉酸及びビタミンB₁₂の投与を行うことは許容する。

2) ペメトレキセド、シスプラチン投与量計算のガイドライン

- ① 体表面積は小数点第3位まで求め薬剤投与量を計算する。算出された投与量は、ペメトレキセド、シスプラチンは5 mg/body単位 (例：算出された投与量が104.4 mgの場合は100 mg、107.5 mgの場合は105 mgとする) を切り捨てる。
- ② 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にシステム上に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ③ 治療開始後の体重変動による投与量の再計算は行わない。

3) ペメトレキセド投与のガイドライン

ペメトレキセドは、約100 mLの生理食塩水に溶解し、約10分かけて点滴静注する。

4) シスプラチン投与のガイドライン

シスプラチンは、原液または250-500 mLの生理食塩水（またはブドウ糖）に混和し、60-120分で点滴静注する。シスプラチンの投与後、1,000-2,000 mLの生理食塩水を含む輸液を投与する。投与中は尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミドなどの利尿剤を投与する。制吐剤として、必要に応じて5-HT₃受容体拮抗剤、ステロイド、NK1受容体拮抗薬などの投与を行う。

推奨レジメン例 (Day1)

120分	Pre-hydration 0.45% NaCl 1,000mL KCl 20mEq + MgSO ₄ 8mEq	
15分	パロノセトロン（アロキシ静注 [®] ） 0.75mg デキサメタゾン（デキサート注 [®] ） 9.9mg 生理食塩液 50mL	【内服療法】 Day1 アプレピタント（イメンド [®] ） 125mg Day2-3 アプレピタント（イメンド [®] ） 80mg Day2-4 デキサメタゾン 4mg
10分	ペメトレキセド 500mg/m ² 生理食塩液 100mL	
30分	輸液（生理食塩液） 100 -200mL	
60分	シスプラチン 75mg/m ² 生理食塩液 500mL	
60分	20% D-マンニトール 300mL	
120分	Post-hydration 0.45% NaCl 1,000mL+KCl 20mEq	

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

1) A群（VNR+CDDP群）:

4コース目の day8 ビノレルビン投与が終了、もしくは day8 のビノレルビンをスキップした場合には、day1 の投与日でプロトコール治療完了とする。

2) B群（PEM+CDDP群）:

4コース目の day1 シスプラチン、ペメトレキセドの投与終了で、プロトコール治療完了とする。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 治療開始後に再発が認められた場合

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性（低Na 血症は除く）を認めた場合

② 血清クレアチニン>2.0 mg/dL となった場合

③ 治療変更規準（6.3.参照）により、いずれかのあるいは両方の薬剤で2回目の減量が必要となった場合

- ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合（理由をCRF に報告する）
- ⑤ 有害事象により次コース開始が次コース開始予定日より21日を超えて遅延した場合（同一曜日は投与可能）
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
 - ・予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、有害事象との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみ、この分類を用いる。
- 5) プロトコール中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) 何らかの理由により次コースの投与開始が21日を過ぎた場合（同一曜日は投与可能）
- 7) プロトコール違反が判明し、プロトコール治療を継続することが不適切と判断した場合
- 8) 登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明し、プロトコール治療を継続することが不適切と判断した場合
- 9) 医師判断による中止
- 10) その他

※プロトコール治療中止/完了日は、6.2.1.の場合最終コースの完了日、6.2.2. 5)の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

- 1) 延期 delay
 - コースの開始や治療薬の投与を予定日より遅らせること。
- 2) 中止 terminate
 - プロトコール治療の終了。再開の可能性のないもの（6.2.2. プロトコール治療中止規準参照）
- 3) スキップ skip
 - 治療薬の一剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。VNR+CDDP療法において、day 8のビノレルビンを投与しない場合、「スキップ」とする。

6.3.1. A群：術後ビノレルビン+シスプラチン療法（VNR+CDDP）群

1) コース開始規準

コース開始予定日または前日において下記の表(6.3.1(1))をすべて満たすことを確認し、担当医が投与可能と判断した場合にコースを開始する。コース開始規準を満たさない場合は1日単位でコース開始を延期する。21日を超えてコース開始できなかった場合はプロトコール治療を中止する。ただし、2コース目以降は、祝祭日による遅延は許容する。

表6.3.1. (1)VNR+CDDPコース開始規準

項目		投与開始規準
全身状態	PS	2 以下
骨髄機能	白血球	3,000/mm ³ 以上
	血小板数	100,000/ mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT), ALT (GPT)	100IU/L 以下
	総ビリルビン	2.0mg/dL 以下
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
	便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、 口腔粘膜炎、疲労、静脈炎	Grade2 以下
その他	体重減少、脱毛、低ナトリウム血症、 血液毒性**を除く、 上記以外の薬物有害反応	Grade 1 以下

* 1コース目は登録時の検査値を用いることができる。ただし、登録時よりも新しいデータがある場合はそちらを採用する。

** 血液毒性とは、「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」である。

2) Day8投与予定日または前日において下記の表(6.3.1(2))をすべて満たすことを確認し、担当医が投与可能と判断した場合に、day8のビノレルビン投与を行う。Day8投与規準を満たさない場合は投与を延期する。3日を超えて投与できなかった場合はビノレルビンの投与をスキップする。ただし、祝祭日による遅延は許容する。

表6.3.1. (2)Day8の投与規準

項目		投与開始規準
全身状態	PS	2 以下
骨髄機能	白血球	2,000/mm ³ 以上
	血小板数	75,000/ mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT), ALT (GPT)	100IU/L 以下
	総ビリルビン	2.0mg/dL 以下
腎機能	血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下
自覚症状	便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、 口腔粘膜炎、疲労、静脈炎	Grade2 以下
その他	体重減少、脱毛、低ナトリウム血症、 血液毒性*を除く、 上記以外の薬物有害反応	Grade 1 以下

* 血液毒性とは、「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」である。

3) 減量規準

コース中、以下のいずれかの毒性が確認された場合、次コースにおいて下記規準に従って各薬剤を

減量する。

ただし、同一コースにおいてビノレルビンの投与量の変更は行わない。

減量は各薬剤1回のみとする。（2回目の減量が必要となった場合、試験中止である）

以後のコースでの再増量は行わない。

項目	ビノレルビン	シスプラチン
白血球数 < 1,000/mm ³ *1	20mg/m ²	変更なし
血小板数 < 50,000/mm ³	20mg/m ²	変更なし
G3-4の発熱性好中球減少症	20mg/m ²	60mg/m ²
本表にない項目のGrade3の非血液毒性 (悪心、低Na血症、体重減少、食欲不振、 脱毛、クレアチニン、嘔吐、便秘、高血糖、咳は除く)	20mg/m ²	60mg/m ²
血清クレアチニン>1.5~≤2.0 mg/dL *2	変更なし	60mg/m ²
神経系障害： 末梢性感覚ニューロパチー≥Grade2 末梢性運動ニューロパチー≥Grade2 筋骨格系及び結合組織障害 筋肉痛≥Grade2 関節痛≥Grade2	20mg/m ²	60mg/m ²
※上記以外の有害事象で、担当医の判断により減量が必 要と判断されるものは、理由を明記の上減量できる。	20mg/m ²	60mg/m ²

注1：好中球数での減量を行わない

注2：血清クレアチニン > 2.0 mg/dLの場合はプロトコール治療中止である

6.3.2. B群：術後ペメトレキセド+シスプラチン療法（PEM+CDDP）群

1) コース開始規準

コース開始予定日または前日において下記の表(6.3.2)をすべて満たすことを確認し、担当医が投与可能と判断した場合に、コースを開始する。コース開始規準を満たさない場合は1日単位でコース開始を延期する。21日を超えてコース開始できなかった場合はプロトコール治療を中止する。ただし、2コース目以降は、祝祭日による遅延は許容する。

表6.3.2. PEM+CDDPコース開始規準

項目	投与開始規準
全身状態	PS
骨髄機能	白血球
	血小板数
肝機能	AST (GOT), ALT (GPT)
	総ビリルビン
腎機能	血清クレアチニン
自覚症状	便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、疲労、静脈炎
その他	体重減少、脱毛、低ナトリウム血症、血液毒性**を除く、上記以外の薬物有害反応

*1コース目は登録時の検査値を用いることができる。ただし、登録時よりも新しいデータがある場合はそちらを採用する。

**血液毒性とは、「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」である。

2) 減量規準

コース中、以下のいずれかの毒性が確認された場合、次コースにおいて下記規準に従って各薬剤を減量する。

減量は各薬剤1回のみとする。（2回目の減量が必要となった場合、試験中止である。）

以後のコースでの再増量は行わない。

項目	ペメトレキセド	シスプラチン
白血球数 < 1,000/mm ³ *1	375mg/m ²	変更なし
血小板数 < 50,000/mm ³	375mg/m ²	変更なし
G3-4の発熱性好中球減少症	375mg/m ²	60mg/m ²
本表にない項目のGrade3の非血液毒性 (悪心、低Na血症、体重減少、食欲不振、 脱毛、クレアチニン、嘔吐、便秘、高血糖、咳は除く)	375mg/m ²	60mg/m ²
血清クレアチニン>1.5~≤2.0 mg/dL *2	変更なし	60mg/m ²
口腔粘膜炎≥Grade3	250 mg/m ²	変更なし
神経系障害： 末梢性感覚ニューロパチー≥Grade2 末梢性運動ニューロパチー≥Grade2 筋骨格系及び結合組織障害 筋肉痛≥Grade2 関節痛≥Grade2	変更なし	60mg/m ²
※上記以外の有害事象で、担当医の判断により減量が必要と判断されるものは、理由を明記の上減量できる。	375mg/m ²	60mg/m ²

注1：好中球数での減量は行わない

注2：血清クレアチニン > 2.0 mg/dLの場合はプロトコール治療中止である

注3：口腔粘膜炎の際のPEMの減量は他より大きい

6.3.3. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.3. 研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：

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

釘持広知 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

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) 悪心・嘔吐

必要に応じて制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗薬、メトクロプラミド、ドンペリドン、ステロイドなど）を用いると共に、経口摂取が著しく低下した場合は水分と電解質の補充を行う。

2) 食欲不振

経口摂取量が著しく低下した場合には、必要に応じて水分、電解質の補充を行う。特に、糖尿病合併例では、血糖値と電解質の異常に留意する。

3) 好中球減少

G-CSFは下表に示す保険適応に従って投与してよい。また、前コースの治療中にG-CSFを投与した場

合には、G-CSFの最終投与から次コースの投与開始まで中1日は空けること。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球1,000/mm³未満で発熱（原則として38℃以上）が見られた時点 ・好中球500/mm³が観察された時点 ・前コースで好中球1,000/mm³未満で発熱（原則として38℃以上）が見られた場合や、好中球500/mm³が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1,000/mm³未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルグラスチム：50 μg/m²を1日1回皮下注、 または100 μg/m²を1日1回静脈投与 ・ナルトグラスチム：1 μg/kgを1日1回皮下注、 または2 μg/kgを1日1回静脈投与 ・レノグラスチム：2 μg/kgを1日1回皮下注、 または5 μg/kgを1日1回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

4) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球減少時（好中球数 \leq 1,000/mm³）に38℃以上の発熱がある場合（発熱性好中球減少）には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- ② 比較的高度の好中球減少（好中球数 \leq 500/mm³、もしくは好中球数 \leq 1,000/mm³で更に好中球数 \leq 500/mm³になると予想される場合）を伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質（第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど）の静脈内投与を原則とする。
- ③ 好中球数（特に好中球数 \leq 100/mm³かどうか）・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択（薬剤、多剤併用か単剤か）を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- ④ Vancomycinの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内でのMRSAの発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- ⑤ 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3-5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- ⑥ G-CSFなどのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくにG-CSFは、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSAガイドライン」（IDSA guidelines：Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002）などを参考とする。

5) 貧血

Grade 3 (Hb 8.0 g/dL未満) 以上の場合、担当医の判断で適宜輸血を行う。

6) 血小板減少

血小板が20,000/mm³以下または出血傾向がある場合、担当医の判断で適宜血小板輸血を行う。

7) 間質性肺炎

呼吸困難の出現など間質性肺炎の出現が疑われる場合には、直ちに胸部CTなどを施行して早期に診断をつけるように努力すること。間質性肺炎と診断した際には、必要に応じて酸素投与を行うとともに、ステロイドの投与（メチルプレドニゾロンによるパルス療法やプレドニゾロンの内服投与など）を考慮すること

8) シスプラチン投与当日の注意

シスプラチン投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を原則として投与しない、またはやむを得ず併用する際は慎重に投与を行う。

9) 皮疹

ペメトレキセドに伴う皮疹が観察された場合、次コースから予防として、ペメトレキセド投与前日からのステロイド投与を推奨する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

高血圧、糖尿病などの合併症に対する治療薬、モルヒネなどの対症療法薬の併用は行ってよいが、フロセミド、ピレタニドは聴覚障害を増強するおそれがあり、フェニトインはフェニトインの血漿濃度が低下するおそれがあるため、併用時は慎重に投与する。発熱性好中球減少予防のための経口抗生剤の投与は担当医の判断で行ってもよい。

非ステロイド性抗炎症薬を併用する場合には、ペメトレキセドの血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には患者の状態を十分に観察すること。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は、他の抗がん剤治療、放射線療法、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法などの肺癌に対する併用療法は行わない。

6.5. 後治療

- 1) 本試験では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。
- 2) 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、転移・再発後の治療については特に規定しないが、その治療内容を報告する。
- 3) プロトコール中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、再発を認める前に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコール治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。