

日本医療研究開発機構研究費 革新的がん医療実用化研究事業
「高齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準的化学療法の確立に関する研究」
国立がん研究センター研究開発費 26-A-4
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)
日本臨床腫瘍研究グループ

West Japan Oncology Group (WJOG)
西日本がん研究機構

JCOG1210/WJOG7813L

高齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するドセタキセル単剤療法とカルボプラチン・ペメトレキセド併用後ペメトレキセド維持療法のランダム化比較第Ⅲ相試験 実施計画書 ver1.2

A phase III study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with docetaxel in elderly patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer

略称: CBDCA/PEM vs DOC Phase III

JCOG 肺がん内科グループ代表者: 大江 裕一郎
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

WJOG 呼吸器グループ代表者: 山本 信之
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

JCOG 研究代表者: 中川 和彦
近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門
〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

WJOG 研究代表者: 山本 信之
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科
〒641-8509 和歌山県 和歌山市紀三井寺 811-1

JCOG/WJOG 研究事務局: 岡本 勇
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

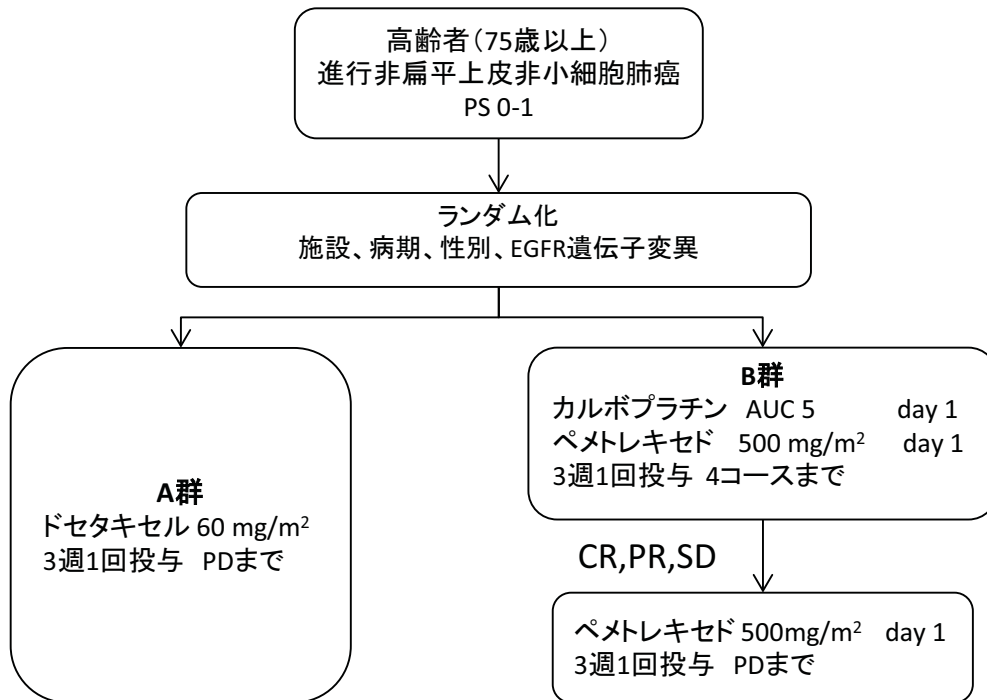
JCOG 研究事務局: 軒原 浩
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

2012年12月23日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1210)
2013年6月5日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2013年6月16日 WJOG 常任理事会承認
2014年7月31日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2014年8月10日	ver1.1改訂 WJOG 常任理事会承認
2014年9月2日	ver1.1 発効
2015年7月29日	ver1.2改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2015年8月9日	ver1.2改訂 WJOG 理事会承認
2015年8月14日	ver1.2 発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高齢者進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン・ペムトレキセド併用後ペムトレキセド維持療法の臨床的有用性を標準治療であるドセタキセル単剤投与とのランダム化比較にて評価する。

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、奏効割合、Symptom Score、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

- 1) 組織診または細胞診で腺癌、大細胞癌(大細胞神経内分泌癌(LCNEC: Large Cell Neuroendocrine Carcinoma)は除く)、分類不能癌のいずれかであることが確認されている(「3.2.組織分類」参照)。
- 2) 根治的放射線照射不能Ⅲ期、Ⅳ期、または術後再発(術前に化学療法もしくは放射線療法が実施された患者は除く)で、以下の条件を満たす。

根治的放射線照射不能Ⅲ期、または、Ⅳ期

- ① *EGFR* 遺伝子変異(エクソン 19 欠失変異、エクソン 21 の L858R 変異の少なくとも1つ)が**なし、または不明**で、以下の条件を満たす。
 - i) 全身化学療法の既往がない。
- ② *EGFR* 遺伝子変異(エクソン 19 欠失変異、エクソン 21 の L858R 変異の少なくとも1つ)が**あり**、以下の条件のいずれかを満たす。
 - ・ *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤(*EGFR*-TKI)単剤が一次治療として投与され、増悪が確認されている。
 - i) *EGFR*-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての *EGFR*-TKI 投与が不適切と考えられる。
 - ii) *EGFR*-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての別の *EGFR*-TKI 単剤治療が中止(増悪か否かを問わない)となった。

術後再発(術前に化学療法もしくは放射線療法が実施された患者は除く)

- ① *EGFR* 遺伝子変異(エクソン 19 欠失変異、エクソン 21 の L858R 変異の少なくとも1つ)が**なし、または不明**で、以下の条件のいずれかを満たす。
 - i) 全身化学療法の既往がない。

- ii) 術後補助化学療法が実施された後に再発した場合、最終投与日から 24 週(168 日)以上経過し、かつ、術後補助化学療法にプラチナ製剤が投与されていない。
- ② EGFR 遺伝子変異(エクソン 19 欠失変異、エクソン 21 の L858R 変異の少なくとも 1 つ)があり、以下の条件のいずれかを満たす。
- i) 術後補助化学療法が実施されていない場合: 術後再発後に EGFR-TKI 単剤による治療が行われ、以下のいずれかの条件を満たす
- EGFR-TKI 単剤が一次治療として投与され、増悪が確認されている。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての EGFR-TKI 投与が不適切と考えられる。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての別の EGFR-TKI 単剤治療が中止(増悪か否かを問わない)となった。
- ii) EGFR-TKI 以外の術後補助化学療法(プラチナ製剤を含まない)が実施されている場合: 最終投与日から 24 週(168 日)以上経過し、かつ、術後再発後に EGFR-TKI 単剤による治療が行われ、以下のいずれかの条件を満たす(術後補助化学療法にプラチナ製剤が投与されている場合は不適格とする)
- EGFR-TKI 単剤が一次治療として投与され、増悪が確認されている。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての EGFR-TKI 投与が不適切と考えられる。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての別の EGFR-TKI 単剤治療が中止(増悪か否かを問わない)となった。
- iii) EGFR-TKI 単剤による術後補助化学療法が実施され、最終投与日(day 0)から 31 日以降(day 31 以降)に再発が確認された場合: 術後再発後に EGFR-TKI 単剤による治療が行われ、以下のいずれかの条件を満たす
- EGFR-TKI 単剤が一次治療として投与され、増悪が確認されている。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての EGFR-TKI 投与が不適切と考えられる。
 - EGFR-TKI 単剤を用いた一次治療が増悪以外の理由(毒性や患者拒否など)で中止となり、二次治療としての別の EGFR-TKI 単剤治療が中止(増悪か否かを問わない)となった。
- iv) EGFR-TKI 単剤による術後補助化学療法が実施され、実施中、あるいは最終投与日(day 0)から 30 日以内(day 30 まで)に再発が確認されている
- 3) 登録日の年齢が 75 歳以上である。
- 4) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 5) 測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 症状のある脳転移、および、放射線照射や外科的処置を要する脊椎転移を有さない。
- 7) 他のがん種に対して、胸部放射線療法、化学療法^{*}、いずれの既往もない。なお、他のがん種に対する手術、ホルモン療法は適格とする。
- ※ 他のがん種に対する術後補助化学療法としての経口抗がん剤治療は、内服終了から 5 年以上経過している場合は許容する。
- 8) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
胸水に関しては、抗菌薬、タルク、OK432(これ以外の抗がん剤は不可)の胸腔内注入後、排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade 3 の胸水がみられない場合は登録可能とする。
- 9) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 10) 登録前 14 日以内に転移巣に対する姑息的放射線治療(脳転移巣に対する γ ナイフ治療を含む)が施行されていない。
- 11) 各種臓器機能が保持されている。
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療**A 群:ドセタキセル単剤療法**

ドセタキセル:60 mg/m²、day 1:3 週毎

B 群:カルボプラチン・ペトレキセド併用後ペトレキセド維持療法

カルボプラチン:AUC 5

ペトレキセド:500 mg/m²、day1: 3 週毎 ×4 コース

ペトレキセド維持療法(CR、PR、SD の場合)

ペトレキセド:500 mg/m²、day1: 3 週毎

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:430 人

登録期間:4 年。追跡期間:登録終了後 1.5 年。総研究期間:5.5 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.7.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.17.)

WJOG データセンター(16.18.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)

WJOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.14.)

Symptom Score(SS)調査:SS 調査事務局(16.9.)

23. Okamoto I, et al: Pemetrexed and carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy in chemo-naïve patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Invest New Drugs 2013 in press
24. Quoix E, et al: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 378:1079-88, 2011
25. Tamiya A, et al: Dose escalation study of carboplatin-pemetrexed followed by maintenance pemetrexed for elderly patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 24:980-985, 2013
26. Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer 355:2542-2550, 2006
27. Lyman GH, et al: Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer 116:5555-63, 2010
28. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 91: 66- 72, 1999.
29. Gridelli, C. et al.: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 95: 362-372, 2003.
30. Wisniversky JP and Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: Do tumors behave differently in elderly women? J. Clin Oncol 25:1705-1712, 2007
31. Cella D, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L) quality of life instrument. Lung Cancer 12:199-220,1995
32. Eisenhauer E.A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45:228-247, 2009
33. Schoenfeld DA, et al. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics 38:163-170,1982
34. Lan KKG, et al. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 70:659-663, 1983.
35. Schiller JH, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 346: 92- 98, 2002.

19.付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式