



West Japan Oncology Group  
西日本がん研究機構

進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾ  
リズマブ療法とカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ+ベバシズマ  
ブ療法の多施設共同オープンラベル無作為化第 III 相比較試験  
(医師主導治験 WJOG11218L)

**APPLE study**

A multicentre, open-label, randomized Phase III Study of Atezolizumab with  
Platinum-Pemetrexed with or without Bevacizumab  
for Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer  
WJOG11218L  
APPLE study

**【WJOG 理事長】**

中川 和彦  
近畿大学医学部腫瘍内科

**【グループ代表者】**

山本 信之  
和歌山県立医科大学医学部 呼吸器内科・腫瘍内科

**【治験調整医師】**

岡本 勇  
九州大学病院呼吸器科  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390

E-mail: [okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp)

**【研究事務局】**

白石 祥理  
九州大学病院呼吸器科  
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

Tel: 092-642-5378

Fax: 092-642-5390

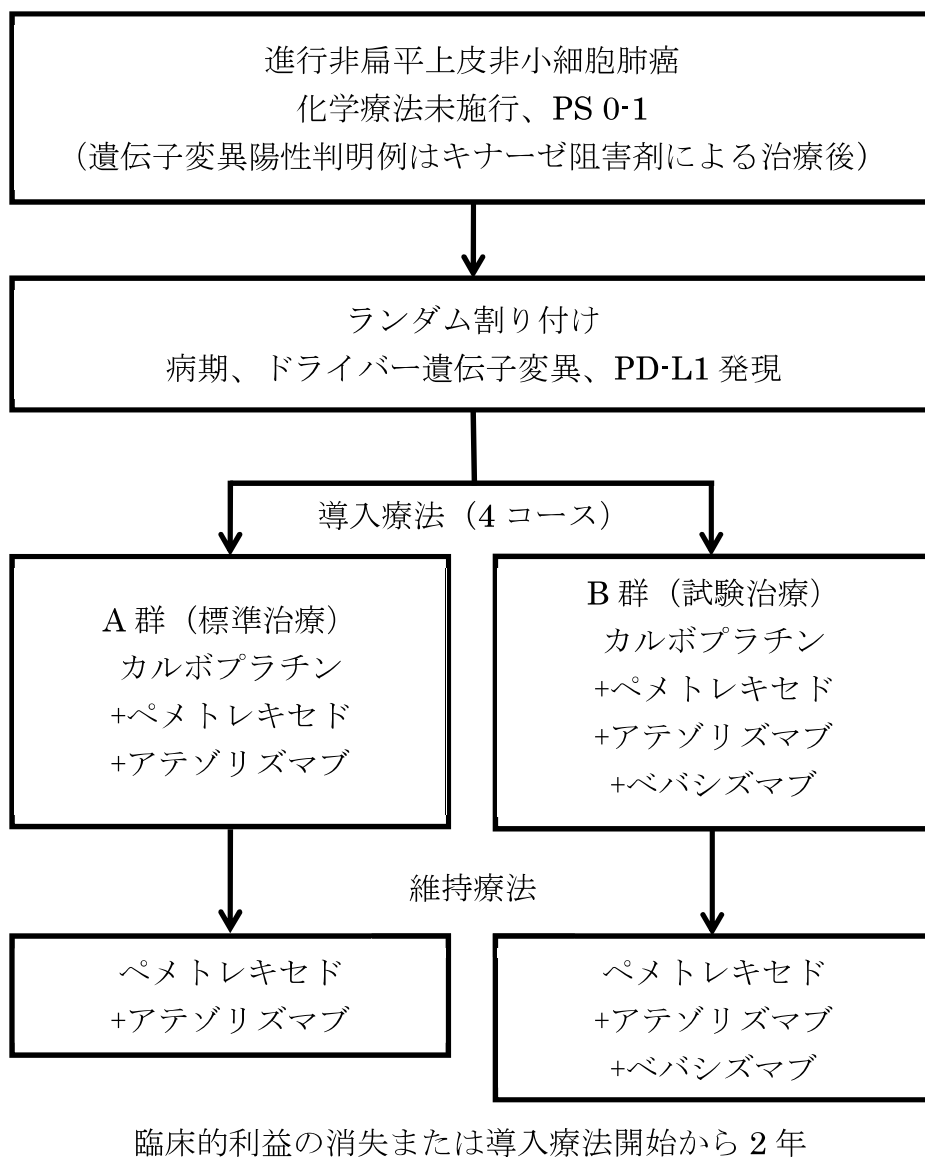
E-mail: [shiraish@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:shiraish@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp)

JapicCTI-No: JapicCTI-194565

Ver.1.1 作成日 2019年2月11日

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

本治験では、化学療法未施行の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬とプラチナ併用療法との併用（カルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ）に、さらにベバシズマブを上乗せすることの臨床的有用性・安全性を検証する。

**Primary endpoint** 無増悪生存期間（画像中央判定による）

**Secondary endpoints** 無増悪生存期間（担当医判定による）、全生存期間、奏効割合（担当

医判定による)、奏効期間(担当医判定による)、有害事象発生割合

### 0.3. 対象

化学療法未施行かつ根治的放射線照射が不可能な III 期、IV 期又は術後再発の進行・再発非扁平上皮非小細胞肺癌患者。

ドライバー遺伝子変異<sup>※注</sup>陽性判明例においては、少なくとも 1 ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了後。

<sup>※注</sup>ドライバー遺伝子変異とは、*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*BRAF(V600E)* 変異といった標準治療として確立した特異的なキナーゼ阻害剤が現存するものを指す。

### 0.4. 治療

#### A 群 (標準治療)

導入療法 カルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ×4

維持療法 ペメトレキセド+アテゾリズマブ×導入療法開始から 2 年まで

#### B 群 (試験治療)

導入療法 カルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ+ベバシズマブ×4

維持療法 ペメトレキセド+アテゾリズマブ+ベバシズマブ×導入療法開始から 2 年まで

両群とも、各薬剤は day 1 に投与し、3 週間を 1 コースとして施行する。臨床的利益が消失するまでの期間(臨床的病勢コントロール可能かつ有害事象のコントロールが可能な期間)、または導入療法開始後 2 年まで投与する。

### 0.5. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

#### 【IC・年齢】

- 1) 本治験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。
- 2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。

#### 【組織型・マーカー】

- 3) 組織学的または細胞学的に確認された非扁平上皮非小細胞肺癌の患者。非小細胞混合組織像(扁平上皮及び非扁平上皮)が得られた腫瘍を伴う患者については 50%以上の組織学的要素が非扁平上皮である場合、適格である。
- 4) *EGFR* 遺伝子変異検査の結果が判明している<sup>\*1</sup>。( *EGFR* 遺伝子変異検査の試料は、細胞診検体、組織検体、血漿検体のいずれも可。)

<sup>\*1</sup> *ALK* 遺伝子検査、*ROS1* 遺伝子検査、*BRAF(V600E)* 変異検査、PD-L1 検査(抗 22C3

抗体)については必須ではないが、日常診療に準じてできる限り行っておくことが望ましい。

#### 【病巣の状態・広がり】

- 5) 根治的放射線照射不能 III 期および IV 期または術後再発の患者。
- 6) 病変を有する患者 (RECIST version 1.1 にて測定可能病変の有無を問わない)。
- 7) 以下のベバシズマブによる喀血リスク因子がない患者。
  - a) 画像上、胸部大血管への明らかな腫瘍浸潤がない。
  - b) 気管・気管支への腫瘍の直接露出がない。
  - c) 画像上、肺病巣の明らかな空洞化がない。脊髄圧迫症状がない。
- 8) 画像上、明らかな深部静脈血栓や動脈血栓が存在しない。
- 9) 症候性の脳転移がない。
- 10) 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、タルク製剤、抗菌薬、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。心嚢液貯留、腹水についても排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade 3 の貯留がみられない場合は登録可能とする。

#### 【前治療】

- 11) 前治療について以下の条件を満たす
  - a) **根治的放射線照射不能 III 期、または、IV 期**
    - ① ドライバー遺伝子変異陰性、または不明例で、以下の条件を満たす。
      1. 全身化学療法の既往がない。
    - ② ドライバー遺伝子変異陽性判明例で、以下の条件を満たす。
      1. 少なくとも 1 ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了し、全身化学療法の既往がない。
  - b) **術後再発**
    - ① ドライバー遺伝子変異陰性、または不明例で、以下の条件のいずれかを満たす。
      1. 術前後補助化学療法の既往がない。再発後に全身化学療法の既往がない。
      2. 術前後補助化学療法が実施されている場合、再発日は最終投与日から 24 週 (168 日) 以上経過した後である。ただし、UFT による術前後補助化学療法の場合は、最終投与日からの期間を不問とする。再発後に全身化学療法の既往がない。
    - ② ドライバー遺伝子変異陽性判明例で、以下の条件のいずれかを満たす。
      1. 術前後補助化学療法が実施されていない場合: 術後再発後に少なくとも 1 ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了し、再発後に全身化学療法の既往がない。
      2. 術前後補助化学療法が実施されている場合: 再発日は最終投与日から 24

週（168日）以上経過した後である。ただし、UFTによる術前後補助化学療法の場合は、最終投与日からの期間を不問とする。術後再発後に少なくとも1ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了し、再発後の全身化学療法の既往がない。

3. 術前後補助療法としてキナーゼ阻害剤による治療が実施されている場合：キナーゼ阻害剤による治療中の再発である、もしくは、術後再発後に少なくとも1ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了し、再発後に全身化学療法の既往がない。

12) 原発巣に対する根治的放射線照射の既往がない。ただし、緩和治療を目的とした遠隔転移に対する放射線照射、術前放射線照射（術前補助化学放射線療法としての放射線照射）は許容する。

13) ドライバー遺伝子変異陽性判明例では、キナーゼ阻害剤の最終投与から7日間以上経過している。

#### 【先行する処置】

14) 登録時に、以下の先行治療又は処置終了からの期間が経過している。（同一曜日は登録可）

- |   |     |
|---|-----|
| a) 手術（試験開胸・審査開胸・転移性脳腫瘍の切除を含む）                 | 4週間 |
| 胸腔鏡による胸膜生検、審査胸腔鏡                              | 2週間 |
| b) 転移巣に対する姑息的放射線照射<br>（脳転移巣に対するγナイフ・定位照射は1週間） | 2週間 |
| c) 癌性胸膜炎に対する胸腔ドレナージ療法                         | 2週間 |
| d) 切開を伴う生検、外傷に対する処置（創傷未治療患者は除く）               | 2週間 |
| e) 輸血、造血因子製剤の投与                               | 1週間 |

#### 【全身状態・臨床検査】

15) ECOG PS 0又は1の患者。

16) 主要臓器に高度な障害がなく、以下の基準を満たしている患者。登録日から2週間のデータで直近のものを登録に用いる。（登録日を基準とし、2週前の同一曜日は可）

- |               |   |
|---------------|---|
| 好中球数：         | $\geq 1500 / \text{mm}^3$   |
| ヘモグロビン：       | $\geq 9.0 \text{ g/dL}$   |
| 血小板数：         | $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$                             |
| PT-INR：       | $\leq 1.5$  |
| AST：          | $\leq 100 \text{ IU/L}^{*2}$                                      |
| ALT：          | $\leq 100 \text{ IU/L}^{*2}$                                      |
| 総ビリルビン：       | $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$  |
| クレアチニン：       | $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$  |
| クレアチニンクリアランス： | $\geq 45 \text{ mL/min}$ （Cockcroft-Gault 式による推定値 <sup>*3</sup> ） |

SpO<sub>2</sub> :                    ≥90% (room air)

尿蛋白 :                    ≤1+

※<sup>2</sup> 肝転移が確認されている患者では AST 及び ALT ≤200 IU/L。

※<sup>3</sup> クレアチニンクリアランスの推定値が 45 mL/min 未満の場合には実測値が必ず必要である。

## 0.6. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

### 【重複がん】

- 1) 活動性の重複がん※<sup>4</sup>を有する

※<sup>4</sup> 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする。

### 【合併症・出血】

- 2) 喀血 (目安としては 1 回当たり 2.5 mL 程度以上の呼吸器からの出血) 又は以下の血痰 既往・合併を有する患者。
  - a) 継続的に (1 週間以上) 発現する血痰。
  - b) 内服止血剤の継続的な投与歴が 1 ヶ月以内にある、あるいは、継続的な投与を要する血痰。
  - c) 注射止血剤の投与歴がある、あるいは投与を要する血痰。
- 3) 出血傾向 (凝固障害) が認められる。
- 4) 抗凝固薬 (低用量アスピリンを含む抗血小板薬は除く) の投与を行ってから 10 日以内、又は試験期間中に投与が必要な患者。

### 【合併症・感染】

- 5) ドレナージなどの外科的処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する患者。
- 6) 活動性の B 型肝炎、活動性の C 型肝炎を有する患者 (HBs 抗体陽性であっても、ウイルス量が感度以下で、活動性の肝炎でなければ、適格とする。HCV 抗体陽性であっても、活動性の肝炎でなければ、適格とする。)

### 【合併症・間質性肺炎、自己免疫疾患】

- 7) CT で明らかな間質性肺疾患がある。
- 8) 自己免疫疾患を合併している、もしくはステロイド療法を必要とした自己免疫疾患の既往がある患者。 ※<sup>5</sup>

※<sup>5</sup> ただし、自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している患者は、本治験に適格と認められる。コントロールされた I 型糖尿病で安定用量のインスリンレジメンの投与を受けている患者は、本治験に適格とする。湿疹、乾癬、

慢性単純性苔癬又は尋常性白斑で皮膚科学的症状のみを呈する患者（たとえば乾癬性関節炎の患者は除く）は、以下の条件を満たした場合、適格とする：発疹は体表面積（BSA）の10%未満であること、低力価の外用ステロイド薬のみを要すること、過去12ヵ月以内に基礎症状の急性増悪がなかったこと

- 9) 自己免疫疾患以外で、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、および免疫抑制剤を使用中の患者<sup>※6</sup>。

※6 ただし、副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾロン換算で10 mg/日以下に相当するステロイド内服中の患者は許容する。COPDに対するプレドニゾロン換算で10 mg/日以下の急性ステロイド投与、起立性低血圧患者に対する鉍質コルチコイドも許容する。

#### 【合併症・循環器】

- 10) 1年以内の脳血管障害の既往がある患者。頻発する一過性脳虚血発作を有する患者。  
11) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、登録前1年以内の心筋梗塞の既往がある患者。  
12) 心電図で臨床的に重篤な不整脈がある（完全左脚ブロック、3度の房室ブロック、2度の房室ブロック）。

#### 【合併症・その他】

- 13) 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併、あるいはその1年以内の既往がある患者。  
14) 未治療の骨折（骨粗鬆症に伴う圧迫骨折は除く）又は高度の創傷がある患者。  
15) コントロール不能な消化性潰瘍がある患者。  
16) 標準的薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧（収縮期血圧150 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上と定義する）がある患者。

#### 【その他】

- 17) カルボプラチン、ペメトレキセド、アテゾリズマブ及びベバシズマブの成分・添加物に過敏症を有する患者。  
18) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない患者。  
19) 臨床上問題となる精神疾患により本治験への登録が困難と判断される患者。  
20) その他、治験責任医師等が不相当と判断した患者。

### 0.7. 予定登録数と研究期間

予定登録数：	350例
治験期間：	2019年1月20日から2024年1月19日までの5年
登録期間：	2019年1月20日から2022年1月19日までの3年
追跡期間：	最終症例登録日より2年

## **0.8. 連絡先**

治験調整事務局  
(IQVIA サービスズ ジャパン株式会社)  
E-mail : WJOG11218L@iqvia.com

## **0.9. 試験運営費用**

本治験は、中外製薬株式会社から、運営に要する費用の支援及び治験薬（治験薬と治験用薬剤）の提供を受ける。