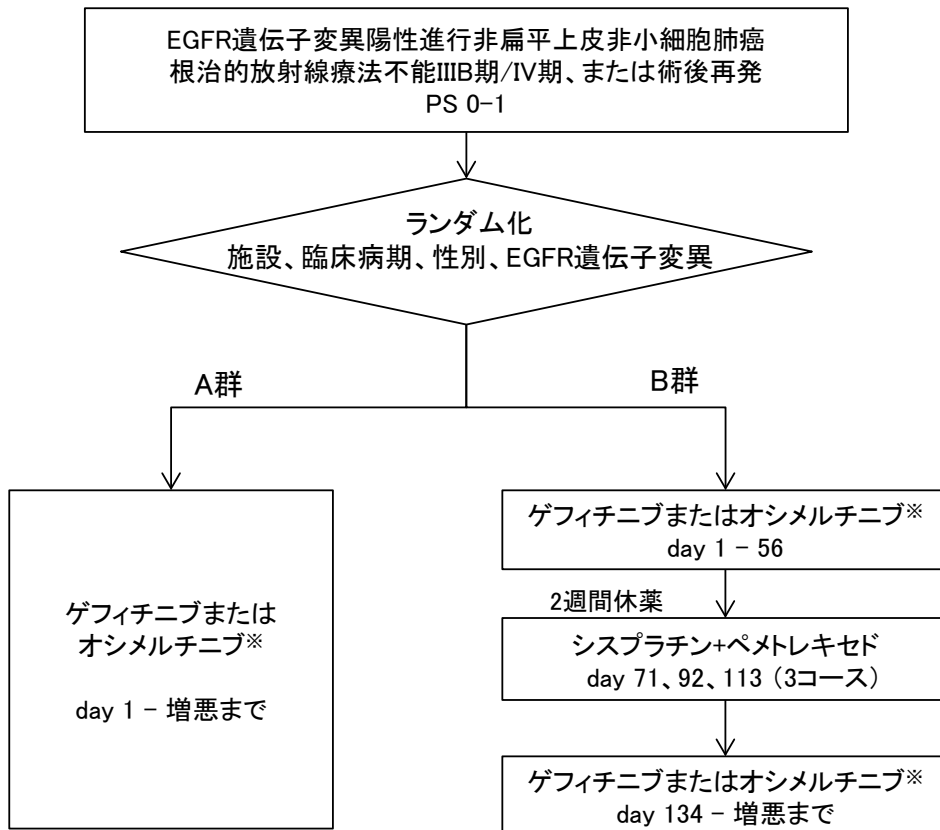

2014年09月20日	JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1404)
2015年10月3日	JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2015年10月23日	WJOG 常任理事会承認
2016年5月23日	ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2016年6月11日	ver. 1.1 改訂 WJOG 常任理事会承認
2016年6月20日	ver. 1.1 発効
2018年9月19日	ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018年10月6日	ver. 2.0 改正 WJOG 常任理事会承認
2018年10月10日	ver. 2.0 発効
2019年8月26日	ver. 2.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2019年9月23日	ver. 2.1.0 改訂 WJOG 常任理事会承認
2019年9月30日	ver. 2.1.0 発効
2020年5月22日	ver. 2.2.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年6月20日	ver. 2.2.0 改訂 WJOG 常任理事会承認
2020年6月29日	ver. 2.2.0 発効

0. 概要

0.1. シェーマ



※ ver. 1.1 までに登録された患者へはゲフィチニブが投与され、ver. 2.0 以降に登録される患者へはオシメルチニブが投与される。

0.2. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平非小細胞肺癌に対する初回治療として、初回ゲフィチニブ療法またはオシメルチニブ療法[※]後、シスプラチン+ペメトレキセド併用療法 3 コースを実施し再びゲフィチニブ単剤療法またはオシメルチニブ単剤療法[※]を行う治療の有用性をゲフィチニブ単剤療法またはオシメルチニブ単剤療法[※]とのランダム化比較にて検証する。

※ ver. 1.1 までに登録された患者へはゲフィチニブが投与され、ver. 2.0 以降に登録される患者へはオシメルチニブが投与される。

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、増悪時腫瘍中の EGFR 遺伝子の exon 20 T790M 点変異陽性割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) 組織学的あるいは細胞学的に非扁平上皮非小細胞肺癌(腺癌、大細胞癌(大細胞神経内分泌癌を除く)、組織型を特定できない非小細胞肺癌のいずれか)の確定診断が得られている(「3.2.組織分類」参照)。
- 2) 根治的放射線療法不能 IIIb 期/IV 期、または術後再発である。
- 3) 組織あるいは細胞検体の遺伝子変異が以下のすべてを満たす。
 - ① EGFR 遺伝子[※]の exon 19 部分欠失または exon 21 L858R 点変異がある
 - ② EGFR 遺伝子[※]の exon 20 T790M 点変異がない(ただし、オシメルチニブを使用する場合は、EGFR 遺伝子[※]の exon 20 T790M 点変異陽性でも可とする)
 - ③ 登録前に KRAS 遺伝子の同定を行った場合、KRAS 遺伝子変異がない(ただし KRAS 遺伝子

変異の同定は必須としない)

- ※ EGFR 遺伝子変異検査は以下のいずれかの方法で行うこととする(ただし、Liquid biopsy での検査は不可とする)。
- ① COBAS®EGFR 変異検出キットを用いたリアルタイム PCR 法
 - ② theascreen® EGFR 変異検出キットを用いたリアルタイム PCR 法
 - ③ PNA-LNA clamp 法
 - ④ PCR Invader 法
 - ⑤ Cycleave 法
 - ⑥ PCR-RFLP 法
 - ⑦ Loop-Hybrid 法
 - ⑧ オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上、74 歳以下である。
 - 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
 - 6) 測定可能病変の有無は問わない。
 - 7) 症状のある脳転移、髄膜癌腫症、放射線治療や外科手術を要する脊椎転移がない。
 - 8) Grade 3 以上の、上大静脈症候群、心嚢水貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
胸水については、ドレナージに続く胸膜癒着療法後 14 日経過した時点で Grade 3 以上の胸水がみられなければ登録可とする。
 - 9) 登録前 28 日以内に臓器切除を伴う手術を受けていない。ただし、細胞診あるいは生検目的の手術、試験開胸手術の場合は術後 14 日以上経過していれば適格とする。
 - 10) 登録前 14 日以内に肺癌転移巣に対する緩和的放射線治療を受けていない(登録前 15 日以前に緩和的放射線治療が終了していれば適格とする)。
 - 11) これまでに、他のがん種に対する治療も含めて全身化学療法や根治的胸部放射線治療が行われていない(ただし、肺癌術後の UFT 内服もしくは S-1 内服による術後化学療法は、登録日までの休薬期間が 4 週間以上であれば登録可。肺癌術後のシスプラチン併用化学療法は、化学療法最終治療日から 48 週間(336 日)以上経過していれば登録可(最終治療日の 48 週後の同一曜日の再発は登録可)。また、他のがん種に対する手術やホルモン療法は適格とする)。
 - 12) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ③ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ クレアチニンクリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$
推定値で 60 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿法による実測値で 60 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。
Cockcroft-Gault 式
男性: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
女性: $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
 - ⑧ 室内気下 $\text{SpO}_2 \geq 92\%$
ただし、 $\text{SpO}_2 < 92\%$ の場合、室内気下 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ Torr}$ を満たせば適格とする。
 - 13) 胸部 CT 検査で間質性肺炎・肺線維症の所見がない。
 - 14) 患者本人から試験参加について文書で同意が得られている。

0.4. 治療

Ver. 1.1 までに登録された患者はゲフィチニブを投与、ver. 2.0 以降に登録された患者へはオシメルチニブを投与する。

<ver. 1.1 までの登録例>

A 群(標準治療):ゲフィチニブ単剤療法

ゲフィチニブ:250 mg/day、1日1回内服(「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当するまで継続)

B群(試験治療)

- ① ゲフィチニブ:250 mg/day、1日1回内服 day 1-56
- ② 2週間休薬
- ③ シスプラチン+ペメトレキセド併用療法(3週間を1コースとして計3コース)

シスプラチン: 75 mg/m ²	day 71、92、113
ペメトレキセド: 500 mg/m ²	day 71、92、113
- ④ シスプラチン+ペメトレキセド併用療法後ゲフィチニブ 250 mg/day、1日1回内服 day 134-
(「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当するまで継続)

<ver. 2.0以降の登録例>

A群(標準治療):オシメルチニブ単剤療法

オシメルチニブ:80 mg/day、1日1回内服(「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当するまで継続)

B群(試験治療)

- ① オシメルチニブ:80 mg/day、1日1回内服 day 1-56
- ② 2週間休薬
- ③ シスプラチン+ペメトレキセド併用療法(3週間を1コースとして計3コース)

シスプラチン: 75 mg/m ²	day 71、92、113
ペメトレキセド: 500 mg/m ²	day 71、92、113
- ④ シスプラチン+ペメトレキセド併用療法後オシメルチニブ 80 mg/day、1日1回内服 day 134-
(「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当するまで継続)

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:500人

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後3年。解析期間 1年。総研究期間:7年

<ver. 2.0での追記事項>

予定登録患者数:500人

登録期間:5年。追跡期間:登録終了後2年。解析期間:1年。総研究期間:8年

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、16.8.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(16.14.)、WJOGデータセンター(16.15.)

有害事象報告:効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)