

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

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤治療とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L:AGAIN)」

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

JCOG1404/WJOG8214L

EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する
ゲフィチニブ単剤療法とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを
途中挿入する治療とのランダム化比較試験実施計画書 ver1.1

A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* activating mutation

略称: AGAIN study

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

JCOG 研究代表者: 大江 裕一郎

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

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

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 研究事務局: 神田 慎太郎

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

WJOG 研究事務局: 倉田 宝保

関西医科大学付属枚方病院 呼吸器腫瘍内科

〒573-1191 枚方市新町 2-3-1

JCOG 研究事務局: 仁保 誠治

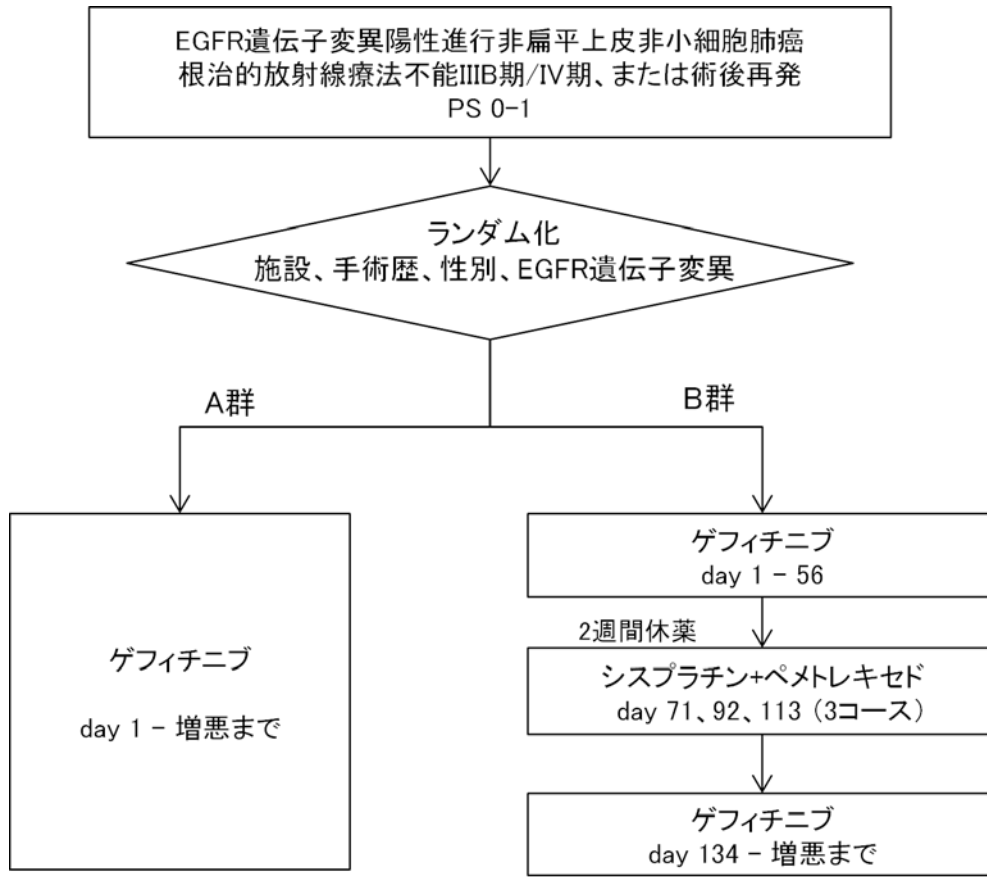
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

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	ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2016年6月11日	ver1.1 改訂 WJOG 常任理事会承認
2016年6月20日	ver1.1 発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮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を行う治療の有用性をゲフィチニブ単剤療法とのランダム化比較にて検証する。

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 III 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
 - 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。

- 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
- 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 は必ずカルテに記載すること)。
 - 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のみ登録日までの休薬期間が 4 週間以上であれば登録可。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: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
女性: $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
 - 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

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
ペトレキセド: 500 mg/m^2 day 71、92、113
- ④ シスプラチン + ペ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)

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

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.)