

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)肺がん内科グループ/  
Thoracic Oncology Research Group(胸部腫瘍臨床研究機構)

日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業  
「高齢者の小細胞肺癌に対する標準治療の確立に関する研究」班  
国立がん研究センターがん研究開発費 29-A-3  
「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

# JCOG1201/TORG1528

高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド併用療法(CE 療法)  
とカルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI 療法)のランダム化比較第 II/III 相試験

実施計画書 ver. 2.3.0

A Phase II/III Study

Comparing Carboplatin and Irinotecan (CI) with Carboplatin and Etoposide (CE)  
for the Treatment of Elderly Extended-Stage Small-Cell Lung Cancer

略称: 高齢 ED-SCLC/CI vs. CE

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

TORG 代表者: 岡本 浩明  
特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構

研究代表者(研究代表医師): 岡本 浩明

横浜市立市民病院 呼吸器内科

〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

研究事務局: 下川 恒生、三角 祐生

横浜市立市民病院 呼吸器内科

〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

2012 年 3 月 3 日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1201)
2013 年 11 月 5 日	JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2014 年 6 月 5 日	ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 6 月 9 日発効
2016 年 1 月 7 日	ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1 月 19 日発効
2016 年 1 月 7 日	ver. 1.2 改訂 TORG 理事会承認 1 月 19 日発効
2018 年 10 月 24 日	ver. 2.0 改正(臨床研究法対応)JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2018 年 10 月 31 日	ver. 2.0 改正(臨床研究法対応)TORG 理事会承認
2018 年 11 月 26 日	ver. 2.01 修正 JCOG データセンター長承認

---

2018年12月6日	国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認
2019年7月16日	ver. 2.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2019年7月18日	ver. 2.1.0 改訂 TORG 理事会承認
2019年8月21日	国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認
2020年2月5日	ver. 2.2.0 改訂 TORG 理事会承認
2020年2月7日	ver. 2.2.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年3月12日	国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認
2020年8月3日	ver. 2.3.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2020年8月5日	ver. 2.3.0 改訂 TORG 理事会承認
2020年9月10日	国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認

## 0. 概要

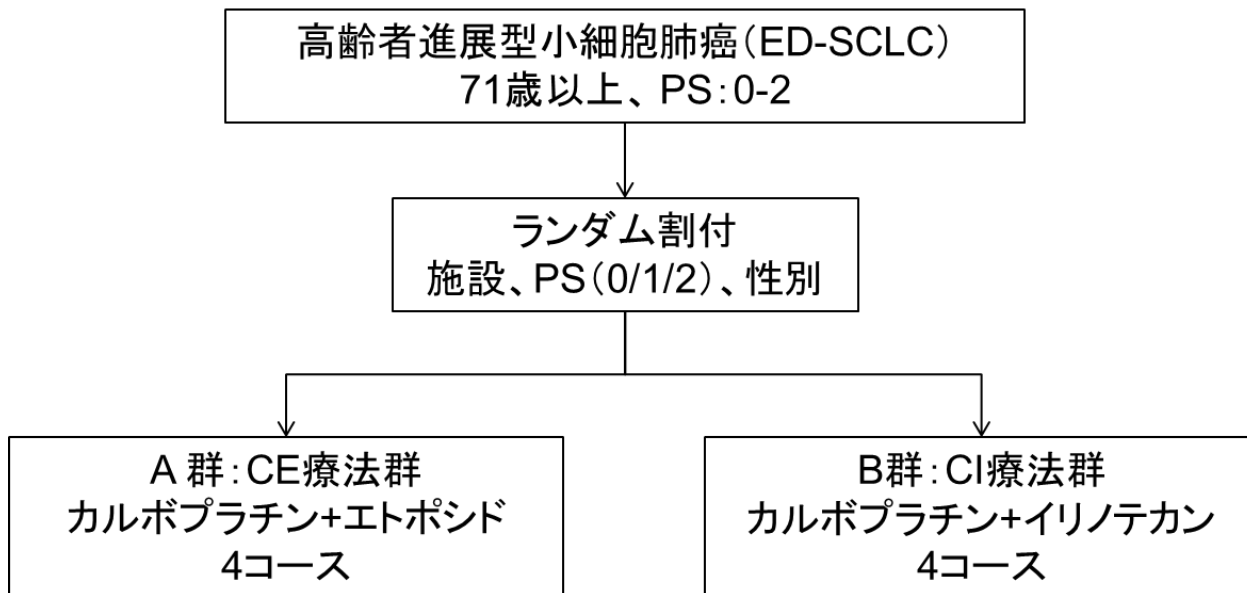
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド併用療法(CE 療法)とカルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI 療法)のランダム化比較第 II/III 相試験」

平易な研究名称:「高齢者進展型小細胞肺癌に対する CE 療法と CI 療法のランダム化第 II/III 相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

高齢者進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)に対し、カルボプラチンとイリノテカン併用化学療法(CI 療法)の有用性を、標準治療であるカルボプラチンとエトポシド併用化学療法(CE 療法)を対照とした第 II/III 相ランダム化比較試験において検証する。

#### 第 II 相部分:

Primary endpoint : CI 療法群の奏効割合

Secondary endpoint : 有害事象発生割合

#### 第 III 相部分:

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、Symptom Score

### 0.3. 対象

- 1) 組織診または細胞診による小細胞肺癌の確定診断が得られている。組織分類は WHO 組織型分類(1999)を用い、「小細胞癌」とその特殊型である「混合型小細胞癌」を対象とする。LCNEC は、本試験の対象には含めない。細胞診の場合には class IV または class V である。
- 2) 胸部造影 CT、脳造影 CT または脳造影 MRI、上腹部造影 CT または腹部超音波検査、骨シンチまたは PET で進展型(ED)と診断されている(3.1.1.参照)。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合には単純 CT や単純 MRI も許容する。
- 3) 重篤な腫瘍関連合併症<sup>\*1</sup>がない。  
重篤な腫瘍関連合併症<sup>\*1</sup>: 上大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)な胸水・心嚢水、症状を有する脳転移。
- 4) 登録日の年齢が 71 歳以上である。
- 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0~2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 6) 測定可能病変を有する(11.1.2.参照)。
- 7) 小細胞肺癌に対し、手術、放射線療法、化学療法、いずれの既往もない。ただし、試験開胸のみの既往は適格とする。

- 8) 他のがん種に対して、1年以内に手術、胸部放射線療法、化学療法、のいずれも実施していない。他のがん種に対するホルモン療法は1年以内に投与されていても適格とする。
- 9) 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 白血球数 $\geq 3,000 /\text{mm}^3$ かつ好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ (登録に用いた採血日前14日以内に輸血を行っていないこと。)
  - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
  - ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{IU/L}$
  - ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{IU/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
  - ⑧ クレアチニンクリアランス\* $\geq 50 \text{mL/min}$   
\*クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gault式による推定値を用いる。  
推定値で50 mL/min未満の場合、実測値で50 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:  $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
- ⑨ 室内気にて  $\text{SpO}_2 \geq 92\%$  ただし、 $\text{SpO}_2 < 92\%$  の場合、 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$  を満たせば適格とする。
- 10) 下痢、腸閉塞<sup>※2</sup>のいずれも認めない。かつ腸閉塞の既往がない。  
腸閉塞<sup>※2</sup>: 空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、直腸閉塞
- 11) 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: カルボプラチン+エトポシド併用療法(CE療法)群

以下の化学療法を、3週1コースとして4コース行う。

薬剤	用量	投与時間とルート	投与日
カルボプラチン	AUC 5	30~60分/静注	day 1
エトポシド	80 mg/m <sup>2</sup>	60~120分/静注	day 1、2、3

##### B群: カルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI療法)群

以下の化学療法を、3週1コースとして4コース行う。

薬剤	用量	投与時間とルート	投与日
カルボプラチン	AUC 4	30~60分/静注	day 1
イリノテカン	50 mg/m <sup>2</sup>	60~90分/静注	day 1、8

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 370人

登録期間: 5年。追跡期間: 登録終了後1.5年。総研究期間: 6.5年

<ver. 2.0での追記事項>

予定登録患者数: 256人

予定登録期間: 6.5年。追跡期間: 登録終了後1.5年。解析期間: 1年。総研究期間: 9年

臨床研究の開始日 2013年12月17日

臨床研究の終了予定日 2022年12月17日

#### 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)、TORG事務局(16.15)

疾病等(有害事象)報告: JCOG運営事務局(効果・安全性評価委員会)(16.12.)

SS調査: SS調査事務局(16.9.)

## 目次

<b>0. 概要</b>	<b>3</b>
0.1. シェーマ	3
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	4
0.5. 予定登録数と研究期間	4
0.6. 問い合わせ先	4
<b>1. 目的</b>	<b>8</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b>	<b>9</b>
2.1. 対象	9
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	14
2.4. 試験デザイン	17
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	20
2.6. 本試験の分類と従う規制要件	21
2.7. 本試験の意義	21
2.8. 附随研究	21
2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン (BBJ) 連携バイオバンク	21
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b>	<b>22</b>
3.1. 病期分類規準	22
3.2. 組織分類(肺癌取扱い規約第7版)	23
<b>4. 患者選択規準</b>	<b>24</b>
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	24
4.2. 除外規準	24
<b>5. 登録・割付</b>	<b>26</b>
5.1. 登録の手順	26
5.2. ランダム割付と割付調整因子	27
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b>	<b>28</b>
6.1. プロトコル治療	28
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	29
6.3. 治療変更規準	30
6.4. 併用療法・支持療法	34
6.5. 後治療	40
<b>7. 予期される有害事象</b>	<b>41</b>
7.1. 予期される有害反応	41
7.2. 有害事象/有害反応の評価	42
<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>	<b>44</b>
8.1. 登録前評価項目	44
8.2. 治療期間中の検査と評価	44
8.3. 治療終了後の検査と評価項目	45
8.4. スタディカレンダー	46

<b>9. データ収集</b> .....	<b>47</b>
9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM: CRF) .....	47
<b>10. 疾病等(有害事象)報告</b> .....	<b>48</b>
10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象.....	48
10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順.....	49
10.3. 研究代表医師/研究事務局の責務.....	50
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応.....	52
10.5. 効果・安全性評価委員会の対応.....	52
<b>11. 効果判定とエンドポイントの定義(RECISTV1.1 対応)</b> .....	<b>53</b>
11.1. 効果判定.....	53
11.2. 解析対象集団の定義.....	58
11.3. エンドポイントの定義.....	58
<b>12. 統計学的事項</b> .....	<b>61</b>
12.1. 主たる解析と判断規準.....	61
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	61
12.3. 中間解析.....	62
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	64
12.5. 最終解析.....	65
12.6. 探索的解析.....	65
12.7. 試験早期中止.....	66
12.8. 試験早期中止後の手続き.....	66
<b>13. 倫理的事項</b> .....	<b>67</b>
13.1. 患者の保護.....	67
13.2. インフォームドコンセント.....	67
13.3. 個人情報の保護と患者識別.....	69
13.4. プロトコルの遵守.....	70
13.5. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出.....	70
13.6. プロトコルの内容変更について.....	74
13.7. 本試験に関わる利益相反(COI)について.....	75
13.8. TORG 各種委員会、TORG 事務局スタッフの COI について.....	77
13.9. 補償について.....	78
13.10. 知的財産について.....	78
13.11. 本試験に関する情報公開.....	78
<b>14. モニタリングと監査</b> .....	<b>79</b>
14.1. 定期モニタリング.....	79
14.2. 施設訪問監査.....	81
14.3. 不適合の管理.....	81
<b>15. 特記事項</b> .....	<b>83</b>
15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定.....	83
15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断).....	83
15.3. SYMPTOM SCORE (SS) 調査.....	83
15.4. 附随研究.....	86
15.5. JCOG-バイオバンク・ジャパン (BBJ) 連携バイオバンク.....	86
15.6. JCOG と TORG の共同試験<VER. 1.2 での追記事項>.....	86

<b>16.</b>	<b>研究組織</b> .....	<b>87</b>
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	87
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	87
16.3.	TORG(THORACIC ONCOLOGY RESEARCH GROUP: 胸部腫瘍臨床研究機構).....	87
16.4.	JCOG 代表者.....	88
16.5.	TORG 代表者.....	88
16.6.	研究グループとグループ代表者.....	88
16.7.	研究代表者(研究代表医師).....	88
16.8.	研究事務局.....	88
16.9.	SS 調査事務局.....	88
16.10.	実施医療機関.....	89
16.11.	JCOG プロトコール審査委員会.....	91
16.12.	効果・安全性評価委員会.....	91
16.13.	監査.....	91
16.14.	JCOG 利益相反委員会.....	91
16.15.	JCOG データセンター/運営事務局.....	91
16.16.	TORG 事務局.....	93
16.17.	プロトコール作成.....	93
<b>17.</b>	<b>研究結果の発表</b> .....	<b>94</b>
17.1.	論文および学会発表.....	94
17.2.	主要評価項目報告書・総括報告書.....	94
17.3.	研究終了.....	94
<b>18.</b>	<b>参考文献</b> .....	<b>96</b>
<b>19.</b>	<b>付表 APPENDIX</b> .....	<b>99</b>

## 1. 目的

高齢者進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)に対し、カルボプラチンとイリノテカン併用化学療法(CI 療法)の有用性を、標準治療であるカルボプラチンとエトポシド併用化学療法(CE 療法)を対照とした第 II/III 相ランダム化比較試験において検証する。

### 第 II 相部分:

Primary endpoint : CI 療法群の奏効割合  
Secondary endpoint : 有害事象発生割合

### 第 III 相部分:

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、Symptom Score

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

わが国における肺がん死亡者数は年々増加してきており、悪性腫瘍による死亡原因の第 1 位となっている。わが国の 2006 年の統計では全肺がん死亡者数 63,255 人/年に対し、70 歳以上の肺がん死亡者数は 44,546 人/年(70%)、2010 年の統計では全肺がん死亡者数 69,813 人/年に対し、70 歳以上は 50,347 人/年(72%)であった。このように、高齢化社会となるに従って高齢者の肺がんも増加し、70 歳以上において実数、割合とも増加傾向にある。肺がんの組織型のうち、約 13-15%が小細胞肺癌(small cell lung cancer、以下 SCLC)である。年齢によって組織型にばらつきがないとすると、SCLC でも 70 歳以上が約 70%を占めると考えられる。

#### 2.1.2. 臨床病理

SCLC は非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer、以下 NSCLC)に比べて腫瘍の増殖速度が速く遠隔転移の頻度が高い。また、NSCLC よりも化学療法と放射線療法に対する感受性が高い。

SCLC の好発部位は肺門部であるが、主気管支や末梢肺にも発生する。肺門部ではリンパ節を巻き込んで大きな腫瘍を形成するか、あるいは気管支や血管の長軸に沿って進展する。末梢肺では境界明瞭な白色の腫瘍を形成することが多い。

組織学的には、細胞質の乏しい小型腫瘍細胞がびまん性に増殖し、核分裂像を多く認め、壊死巣を伴う。免疫組織化学染色では神経内分泌学的特徴を示す。

同様に神経内分泌学的特徴を示す組織型として大細胞神経内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma、LCNEC)がある。組織学的に小細胞癌と類似するが、WHO 分類では NSCLC である大細胞癌に分類される。また、生検による微小検体で LCNEC と診断することは困難であることが多く、手術を行わない本試験の対象で確実に LCNEC と診断されることは非常に稀である。

また、小細胞癌の特殊型として、小細胞癌成分に加え非小細胞癌の成分を含む混合型小細胞癌があり<sup>1)</sup>、こちらは小細胞癌に準じて治療法が選択されるため本試験の試験対象に含めた。

#### 2.1.3. 病期分類

SCLC では、LD(限局型:Limited Disease)と ED(進展型:Extensive Disease)とに分ける病期分類が広く用いられる。診断時に十分な staging を行った場合、約 60-70%が ED に分類される。胸水および対側鎖骨上窩リンパ節転移の有無、心嚢水については試験毎に定義が異なることが多いが、本試験では JCOG 肺がん内科グループでこれまで用いてきた定義に従い、以下のように定義する。

##### 1)LD(限局型:Limited Disease)

一側胸郭に病変が限局するもので、同側肺門、両側縦隔および両側鎖骨上窩リンパ節転移を含む。悪性胸水(細胞診陽性、あるいは細胞診陰性でも中等量以上の胸水)がある場合は ED とし、胸部 CT で 1 cm 以下の少量の胸水のみを LD に含める。胸水ドレナージにより排液を行った場合は ED とする。胸壁浸潤は LD に含まれる。ドレナージを必要としない少量の心嚢水は LD に含め、それを超える心嚢水貯留は ED とする。

##### 2)ED(進展型:Extensive Disease)

LD の範囲を超えて病変が広がった場合。

#### 2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

##### 1)LD(限局型:Limited Disease)

臨床病期 I 期(TNM:T1a~2a, N0, M0)の場合、手術+術後補助化学療法が行われることが多い。しかし、術前に臨床病期 I 期の SCLC と診断される患者が少ないため、明らかなエビデンスは存在しない。

臨床病期 II 期~III 期に対しては、化学放射線療法(+完全奏効(complete response:CR))の場合に予防的全脳照射(Prophylactic cranial irradiation:PCI)が標準治療として行われる。

##### 2)ED(進展型:Extensive Disease)

化学療法が行われる。

##### 3)SCLC の予後

効果的な化学療法がなかった 1960 年代のデータによると、緩和治療による生存期間中央値(median

survival time:MST)は、LDで11.7週、EDで5.0週であったとされている<sup>2)</sup>。1970～1980年代前半に、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンを中心とした化学療法が確立したが、この時代の治療成績は、LDでは奏効割合:80%、MST:14か月、3年生存割合:15-20%、EDでは奏効割合:75%、MST:7か月、3年生存割合:0%であった<sup>3)</sup>。その後、エトポシド+シスプラチン(EP)療法、イリノテカン+シスプラチン(IP)療法などが導入され、さらにLDにおいては、胸部放射線療法の早期併用療法の有効性が示された。

現在の小細胞肺癌の予後は、LDにおいてMST:20～28か月、5年生存割合:20%程度、EDにおいてMST:9～13か月、3年生存割合:10%程度である<sup>4)5)6)</sup>。

### 2.1.5. 腫瘍関連合併症

SCLCは進行が早いために、他の肺癌と比較して無症状で発見される頻度は低い。初診時には8割の患者で何らかの症状を有している。咳嗽(60%)、喀痰(40%)、呼吸困難(20%)、血痰(20%)、胸痛(20%)、その他、発熱、体重減少、嘔声、全身倦怠感などがみられる。また、重篤な腫瘍合併症には、上大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能な胸水・心嚢水(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)、症状を有する脳転移がある。腫瘍の遠隔効果により引き起こされる腫瘍随伴症候群には、不適合分泌症候群による低ナトリウム血症、異所性ACTH症候群による精神症状、高血圧、低カリウム血症、高血糖、Lambert-Eaton症候群による筋無力症、自己抗体産生に伴う亜急性小脳変性症による四肢の運動失調、構語障害、眼振、腫瘍随伴性脳脊髄炎・知覚ニューロン症による認知症、脳神経症状、めまい、運動失調、自律神経失調、横断麻痺、知覚障害などがある<sup>7)</sup>。これらの合併症は一般に小細胞肺癌の治療が進むにつれて改善することが多いが、治療開始時にPSが低下していたり、特別な対処が必要な場合は、改善が難しい。

### 2.1.6. 再発/増悪形式

LD-SCLCに対する初回化学放射線療法の奏効割合は80-100%、完全奏効割合は50-70%、ED-SCLCに対する初回化学療法の奏効割合は60-80%、完全奏効割合は0-30%であり、いずれも短期的な腫瘍縮小効果は高い。しかし、いったん奏効が得られてもその大部分の患者で再発/増悪を来し、5年生存割合はSCLC全体で3-8%と報告されている<sup>8)</sup>。SCLCの再発/増悪形式としては、局所の増悪、中枢神経での再発/増悪が多い。ED-SCLCを対象としたJCOG9511で再発を認めた143人の内訳は、局所52%(74/143)、脳・髄膜34%(48/143)、その他の遠隔30%(43/143)であった。

### 2.1.7. 予後因子/予測因子

SCLCにおける重要な予後不良因子として、全身状態不良(PS 3～4)、ED、男性が挙げられる<sup>9)10)11)12)13)</sup>。また、診断時に中枢神経系または肝への転移が認められる場合も、有意に予後不良であると報告されている<sup>9)10)11)</sup>。血清ナトリウム低値、アルカリフォスファターゼ高値、乳酸脱水素酵素高値などの生化学的因子もまた予後不良であることが明らかにされている<sup>10)13)</sup>。

### 2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験の対象集団は、71歳以上のED-SCLCである。

#### 1) 71歳以上、PS0～2のED-SCLCを対象にする理由

ED-SCLCに対しては、①遠隔転移もしくは悪性胸水・心嚢水貯留が認められるため、局所治療の対象とはならない、②化学療法に感受性が高い、の2つの理由から併用化学療法が標準治療として行われている。

JCOG肺がん内科グループで70歳以下のED-SCLCを対象とし、エトポシド+シスプラチン併用療法(EP)とイリノテカン+シスプラチン併用療法(IP)を比較する第Ⅲ相ランダム化比較試験(JCOG9511)が行われ、全生存期間に関してIP療法群が有意に良好な結果であった(IP群MST:12.8か月、EP群MST:9.4か月、P=0.002)<sup>6)</sup>。こうして、SCLCに対する併用化学療法のキードラッグであるプラチナ製剤の併用薬剤として、エトポシドに対するイリノテカンの有用性が示された。以降、わが国では70歳以下かつPS0-2のED-SCLCに対してIP療法が標準治療として行われている。ただし、JCOG9511では70歳以下を対象としていたため、71歳以上に対するIP療法のデータはなく、有効性、安全性ともに確立していない。

一方、高齢者や脆弱患者を対象とした臨床試験として、JCOG肺がん内科グループでは、70歳以上かつPS0-2または70歳未満かつPS3(poor risk)である患者を対象に、3分割のEP療法(SPE療法)(シスプラチン(25 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3)+エトポシド(80 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3))とCE療法(カルボプラチン(AUC 5, day 1)+エトポシド(80 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3))を比較する第Ⅲ相試験を行った(JCOG9702)。この試験の結果、生存期間に関してSPE療法に対するCE療法の優越性は示されなかったが、生存曲線はほぼ重なっていた。また、毒性については、SPE療法で自覚症状を伴う消化器毒性の頻度が高く、CE療法では血小板減少の頻度が高かった

がそれに伴う出血は認めなかった。また、SPE 療法では、大量の補液が必要であるため入院が必須となるが、CE 療法は大量の補液は必要なく外来通院も可能である。このような毒性と利便性のバランスの観点から、CE 療法が標準治療であると結論づけられた。

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン(2012年版)では、71歳以上75歳未満のPS0-2患者にはEP療法が推奨され、PS0-2でシスプラチンの一括投与ができない患者や75歳以上の患者にはCE療法が推奨されている。肺癌診療ガイドライン(2012年版)の中で71歳以上75歳未満のPS0-2患者にEP療法を推奨する根拠として2つの文献が挙げられており、その1つの文献で、シスプラチンを含む併用化学療法のランダム化第Ⅲ相試験に参加した70歳以上の高齢者のサブセット解析において若年者との比較で明らかな差は認めないと記載されていることを理由としている。しかし、該当する文献を参照すると、ED-SCLCでは70歳未満の群と比較して70歳以上の群では発熱性好中球減少症が有意に多く生じていた(4.6% vs. 8.8%、 $p=0.01$ )との記載があることから、明らかな差はないとは言えないと思われた。<sup>14)</sup>また、もう1つの文献についても、74歳までのPS0-1の進行期非小細胞肺癌を対象にシスプラチン併用レジメンを含む4群を比較する第Ⅲ相試験の結果により毒性は許容範囲であると記載されているが、その文献を参照すると、71歳以上の患者の割合や年齢による有効性や毒性の解析の結果は記載されていないため、肺癌診療ガイドラインにおける解釈には疑問がある。<sup>15)</sup>従って、JCOG 肺癌内科グループでは、肺癌診療ガイドラインが引用している文献を根拠に71歳以上75歳未満の患者に対するEP療法の安全性や有効性が確立しているとの見解には賛同できず、JCOG9702の結果に基づいて、71歳以上のED-SCLCに対する標準治療はカルボプラチンを併用したCE療法であると考えている。

従って、本試験ではCE療法を標準治療とし、71歳以上のED-SCLCに対する新たな治療法の開発を行うため71歳以上かつPS0-2を対象とした。なお、JCOG9702では「70歳以上」を対象としていたが、他のJCOG9511、JCOG0509、JCOG1011といった非高齢者SCLCに対する試験はすべて「70歳以下」を対象として実施された。そのため、本試験ではこれらの非高齢者SCLCに対する試験と年齢に関する適格規準を排反とするため「71歳以上」を対象とした。

また、JCOG9702の対象であったpoor risk患者は全登録例のわずか8%、MSTはCE療法群で7.1か月、SPE療法群で6.9か月であり、70歳以上でPS0~2の患者(MSTはCE療法群で10.8か月、SPE療法群で10.0か月)と比較して明らかに予後が悪かった。このことから、高齢者とpoor risk患者には異なる治療戦略が必要であると考察された。今後の比較試験では、このpoor riskに該当する集団を除外し、高齢者に限定することが適当と考えられたため、本試験では70歳以下かつPS3の患者は対象としないこととした。

さらに、重篤な腫瘍関連合併症である上大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)な胸水・心嚢水、症状を有する脳転移がある場合は、明らかに予後不良であるため、本試験からは除外した。

## 2) 組織型の選択規準を規定する理由

組織型について、混合型小細胞癌は現在のWHO分類では小細胞癌に分類され、治療法は日常診療では悪性度の高い小細胞癌への治療が選択されることから、本試験の対象集団に含めることとする。一方、LCNECは2.1.2でも述べたようにSCLCと同様神経内分泌学的特徴を有するが、WHO分類ではNSCLCである大細胞癌に分類されるため、SCLCとして治療するか、NSCLCとして治療するか、治療方針は施設によって異なっており確立していない。従って、JCOG 肺癌内科グループでも、LCNECの治療方針がSCLCと同一であるというコンセンサスはないため、本試験の対象集団からは除外することとした。生検による微小検体でLCNECと診断することは困難であることが多く、手術を行わない本試験の対象で確実にLCNECと診断されることは非常に稀である。よって、生検検体の組織診で「LCNEC」または「LCNEC 疑い」と診断される場合には除外することとするが、鑑別困難であることを背景に、一定の割合でLCNECが含まれる可能性についてはやむを得ないと考える。以上の理由から、本試験の適格規準は、SCLCを対象とした過去のJCOG 肺癌内科グループの試験と同様に、「組織診または細胞診」によって小細胞肺癌の確定診断が得られている患者として規定することとする。

## 3) UGT1A1の有無を選択規準に含めない理由

UGT1A1(UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1:UDP-glucuronosyltransferase 1A1)はイリノテカンの代謝に関与する酵素である。UGT1A1をコードする遺伝子には多数の亜型が報告されており、\*28や\*6多型がイリノテカンの好中球減少や下痢の有害事象と関連があることが報告されている。\*28を有する場合、好中球減少が有意に多いことが判明しているが<sup>16)</sup>、UGT1A1\*28とイリノテカンによる好中球減少との関連を調べたメタアナ

リスでは、\*28ホモ接合体例は\*28ヘテロ接合体例や wild-type 例に比して、イリノテカンを中用量(150-250 mg/m<sup>2</sup>)あるいは高用量(>250 mg/m<sup>2</sup>)で投与すると、Grade 3以上の好中球減少の頻度が有意かつ用量依存性に増加する(中用量のオッズ比;3.22、95%信頼区間;1.52-6.81、p=0.008、高用量のオッズ比;27.8、95%信頼区間;4.00-195、p=0.005)が、低用量(<150 mg/m<sup>2</sup>)では有意差はなかった(オッズ比;1.80、95%信頼区間;0.37-8.84、p=0.41)と報告されている<sup>17)</sup>。\*6はアジア人では15-25%で見られるが、白人やアフリカ人にはほとんど見られない多型のため、海外からの報告は少ない。わが国で報告された\*6ホモ接合体または\*6および\*28ヘテロ接合体患者に対する intra-patient dose adaptation study では、投与量が75-125 mg/m<sup>2</sup>を超える場合は有害事象が多く出現するため減量を考慮する必要があるとされている<sup>18)</sup>。

しかし、本試験でのイリノテカンの投与量は50 mg/m<sup>2</sup>であり、UGT1A1多型による毒性の違いはないと考えられることから、本試験ではUGT1A1遺伝子多型の測定は不要と考え、対象集団の選択基準として、この遺伝子多型の有無は問わないこととした。

## 2.2 対象に対する標準治療

### 2.2.1 わが国での標準治療

SCLCに対する化学療法のキードラッグである白金製剤は、基本的に非高齢者ではシスプラチンが用いられるが、シスプラチンは腎毒性・消化器毒性が高度であるという特徴がある。一方、カルボプラチンは、シスプラチンと異なり腎毒性・消化器毒性が軽度であり<sup>19)</sup>、JCOG肺がん内科グループでは、これまで高齢者や全身状態が良好でない poor risk 患者に対してシスプラチンの代わりに使用することを検討してきた。

JCOG肺がん内科グループは、高齢者SCLCに対しCalvertの式(target AUC × (GFR + 25))を用いてカルボプラチンの投与量(投与量=AUC 5 × (24時間クレアチニンクリアランス + 25)mg/body)を設定したCE療法「カルボプラチン(AUC5、day1) + エトポシド(100 mg/m<sup>2</sup>、day 1-3)」の第II相試験を行った(JCOG9409)。奏効割合は75%で忍容性も比較的良好であった(Grade 4の好中球減少と血小板減少がそれぞれ3%と11%)<sup>20)</sup>。一方、JCOG9409と同時期に、シスプラチンを分割投与することで高齢者SCLC患者に対しても安全かつ有効に治療が行えることがカナダから報告された<sup>21)</sup>。

これを受けてJCOG肺がん内科グループは、高齢者または poor risk 患者に対して、3分割のEP療法(SPE療法)「シスプラチン(25 mg/m<sup>2</sup>、day 1-3) + エトポシド(80 mg/m<sup>2</sup>、day 1-3)」とCE療法「カルボプラチン(AUC 5、day 1) + エトポシド(80 mg/m<sup>2</sup>、day 1-3)」を比較する第III相試験を実施した(JCOG9702)<sup>22)</sup>。年齢中央値74歳、92%が70歳以上、PS:0-1は74%であった。CE群とSPE群の奏効割合は73%と全く同等であり、生存期間(MST:10.6か月 vs. 9.8か月、2年生存割合:11% vs. 12%)にも有意な差はみられなかった。また大半の毒性は同等かつ許容範囲内であり、症状緩和スコアもほぼ同等であった。Grade 3以上の血小板減少のみCE群で高頻度であったが(56% vs. 16%、p<0.01)、Grade 3以上の出血は両群ともみられず、臨床的には問題とならなかった(表2.2.1)。治療コース数は、4コース完遂割合(CE vs. SPE):63% vs. 67%、3コースで終了:6% vs. 6%、2コース以下:31% vs. 27%であった。対照群がSPE、試験治療群がCEという研究デザインの観点からはSPE療法が標準治療として位置づけられなくもない。しかし、2群の生存曲線はほぼ一致し、抗腫瘍効果が同等であり、大量補液が必要なく外来治療も可能であるCE療法のメリットは大きいことを考慮し、JCOG肺がん内科グループはCE療法が標準治療であり、今後の比較試験における対照群であると考えている。JCOG9702では、SPE療法に対するCE療法の優越性は証明できなかったが、試験計画立案当時のJCOGでは非劣性試験の概念はまだ導入されておらず、優越性試験のみで第III相試験が行われていた。もし当時に非劣性試験を行う選択肢があれば、CE療法には前述のように生存期間以外の臨床上のベネフィットが期待されるため、非劣性試験として計画され、その結果非劣性が証明される可能性はあったと考えられる。

肺癌診療ガイドライン(2013年版)では、ED-SCLCに対する化学療法は生存期間の延長が得られることを理由に、PS:0-2(推奨グレードA)およびPS3(推奨グレードB)の患者にはプラチナ製剤を含む併用化学療法を行うことが勧められており、70歳以下のPS:0-2の患者にはIP療法(推奨グレードA)、71歳以上75歳未満のPS0-2患者および70歳以下でイリノテカンの毒性が懸念される患者にはEP療法(推奨グレードA)、PS0-2でシスプラチンの一括投与ができない患者、75歳以上の患者、PS:3の患者にはシスプラチン分割もしくはCE療法が推奨される(B)と記載されている。しかし、JCOG肺がん内科グループでは、「2.1.8. 対象集団選択の根拠」の「1)71歳以上、PS0~2のED-SCLCを対象にする理由」で述べたように、71歳以上75歳未満のPS0-2患者に対するEP療法の安全性や有効性は確立していないと考えており、CE療法が第1選択となると考えている。実際、2011年12月のJCOG肺がん内科グループ班会議で、高齢者ED-SCLCの治療

方針について参加施設に確認したところ、全施設が CE 療法を第 1 選択としていた。

一方、わが国では CE 療法を対照として、高齢者 ED-SCLC に対してアムルビシン単剤と CE 療法を比較する第 III 相試験(市販後臨床試験)が実施された<sup>23)</sup>。有効性には有意な群間差は認められなかったが、アムルビシン単剤群では有意に毒性が強く(Grade 3 以上の発熱性好中球減少がアムルビシン単剤群 34.4%に対し CE 群 3.3%、Grade 3 以上の薬剤性肺障害がアムルビシン単剤群 12.5%に対し CE 群 0%)、試験が途中で中止となったため、アムルビシン単剤療法は新たな標準治療とはならなかった。

また、CE 療法以外の治療として、若年者の IP 療法をそのまま高齢者に投与する戦略も挙げられるが前向き試験の報告はない。また、カルボプラチン+アムルビシン、カルボプラチン+ノギテカンといったカルボプラチンを用いた他の併用療法は小規模な第 I 相・第 II 相試験の報告があるが、CE 療法との比較試験へと進展していない。

SCLC に対する化学療法の施行コース数に関しては、長期間治療を続けても効果は乏しいとされている。シクロホスファミド+ドキシソルビシン+エトポシドの併用療法を 5 コース行う群とその後さらに 7 コース追加する群との比較試験では生存期間に差はなかった<sup>24)</sup>。シクロホスファミドを含む併用療法 6 コースと 12 コースとの比較においても生存期間に差はなかった<sup>25)</sup>。その他、シクロホスファミドを含む併用化学療法の 4 コースと 8 コースの比較試験も行われたが生存期間に差はなく、長期間化学療法を継続する有用性は示されていない<sup>26)</sup>。維持療法を含めたメタアナリシスで長期化学療法が予後を延長した報告はあるが<sup>27)</sup>、かなり古い試験の解析であり、現在用いられている薬剤は少ない。最近の臨床試験では 4~6 コースの治療が行われていることが多く、近年わが国で行われた ED-SCLC に対する第 III 相試験(JCOG9511、JCOG9702、JCOG0509)ではいずれも 4 コースと規定していた。2011 年 12 月の JCOG 肺がん内科グループの班会議で確認したところ、高齢者 ED-SCLC に対して日常診療では 4 コース行う施設が大多数であったことより、標準治療の総コース数を 4 コースとした。

表 2.2.1. JCOG9702 における主な毒性

有害事象	CE 療法 (カルボプラチン+エトポシド)					SPE 療法 (シスプラチン+エトポシド)				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	3+4(%)	1	2	3	4	3+4(%)
白血球減少	5	45	46	13	(54)	8	43	49	7	(51)
好中球減少	0	5	46	58	(95)	4	7	41	57	(90)
貧血	9	58	32	-	(29)	20	45	27	-	(25)
血小板減少	20	18	29	32	(56)	16	15	12	5	(16)
悪心嘔吐	40	24	2	-	(2)	46	28	3	-	(3)
下痢	8	9	1	0	(1)	11	3	1	0	(1)
発熱	15	15	0	0	(0)	21	16	0	0	(0)
感染	12	15	5	3	(7)	16	7	5	1	(6)
出血	8	1	0	0	(0)	4	0	0	0	(0)

## 2.2.2. 海外での標準治療

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)の Clinical Practice Guidelines in Oncology には、高齢の SCLC 患者では骨髄抑制、疲労、臓器予備能の低下などの発生頻度が高くなるが、予後は非高齢患者と同様であり、全身状態が良好(PS0~2)な高齢患者では強度を落とした治療(例:エトポシド単剤)が多剤併用化学療法(例:プラチナ製剤+エトポシド)より劣ることが、複数のランダム化試験によって示されていると明記されている<sup>28)29)</sup>。また、4 コース行う CE 療法では AUC でカルボプラチンの投与量が決定されるため、高齢患者の腎機能低下への配慮がなされることで良好な結果が期待できると記載され、JCOG9702 と JCOG9409 の結果が引用されている。また、2013 年 10 月現在の Up-To-Date においても、高齢者 ED-SCLC の治療では、JCOG9702 の結果が引用され、CE 療法が標準治療のひとつとされている。

以上より、米国においても、高齢者 ED-SCLC に対しては CE 療法が標準治療の 1 つに位置づけられている。

### 2.2.3. 予防的全脳照射 (PCI: Prophylactic cranial irradiation)

SCLC に対する化学療法で腫瘍縮小効果が得られた後に、脳転移の予防を目的として行われる予防的全脳照射については、その適応 (CR 例のみか PR 例にも行うか、LD 例のみか ED 例にも行うか、非高齢者のみか高齢者にも行うか) に関して十分なコンセンサスが得られていない。

化学療法により CR となった SCLC 患者 987 人を対象としたメタアナリシスの結果では、CR となった患者に対し PCI を加えることにより死亡のリスクが減少し (relative risk=0.84, 95%CI: 0.73-0.97, p=0.01)、3 年生存割合が 5.4% (15.3% から 20.7% に) 上昇することが示された。このメタアナリシスの内訳は LD-SCLC: 847 人、ED-SCLC: 140 人、64 歳以下: 740 人、65 歳以上: 247 人と LD-SCLC の非高齢者が中心であり、ED-SCLC のサブグループでは、年齢、PS、病期、治療レジメンを調整した上で死亡のリスクが減少する傾向は認められたが統計学的有意差は認められなかった (relative risk=0.77, 95%CI: 0.54-1.11)<sup>30)</sup>。

Slotman らは ED-SCLC で初期治療に抗腫瘍効果を認めた患者 (PR: partial response 例が 87%) に対するランダム化比較試験を行い、PCI により MST が約 1 か月延長することを報告しているが、登録前に脳転移の有無が画像診断により確認されていたものが 29% にとどまっていた<sup>31)</sup>。この試験は、症状のない脳転移を潜在的に対象に含むという問題があり、PR 例に対する PCI の有効性が検証されたとは言えない。

肺癌診療ガイドライン (2013 年版) には、ED-SCLC で初期治療で CR が得られた患者には PCI を標準治療として行うよう勧められる (推奨グレード B) と記載があるが、その根拠としているのは以上のようなエビデンスであり、JCOG 肺がん内科グループ内では、ED-SCLC に対する PCI 実施の可否については、CR 例に対する実施も含めて未だコンセンサスが得られていない。2011 年 12 月の JCOG 肺がん内科グループ班会議で、日常診療で高齢者 ED-SCLC に対し PCI を行っている施設を確認したところ、実施している施設はほとんどなかった。また、ED-SCLC に対する PCI の有用性を検証するために厚生労働科学研究費補助金助成を受け、「進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第 III 相試験」(PCI 研究) (UMIN000001755) が実施された。これは、2 コース以上のプラチナ併用初回化学療法に対して腫瘍縮小がみられた脳転移のない 20 歳以上、PS0-2 の ED-SCLC を対象とし、初回化学療法最終コース開始日から 3~8 週以内に開始する 1 回 2.5 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 10 回、総線量 25 Gy の PCI 療法が非 PCI 療法に対して優れているかどうか検証する多施設共同ランダム化第 III 相試験である。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は脳転移発生割合、脳転移発生までの期間、無増悪生存期間、有害事象、MMSE (Mini Mental State Examination) であった。予定登録数は各群 165 人 (両群計 330 人) で登録期間 3 年、追跡期間 2 年の予定で、2009 年 3 月試験開始となり、2013 年 7 月時点で 223/330 例が登録され、2015 年 3 月までに患者集積終了予定であった。しかし、予定登録数の 1/2 の登録 (165 例) が得られた時点での 1 回目の中間解析で、PCI 群が非 PCI 群に対してプライマリーエンドポイント (生存期間) で優越性を示すことのできる可能性は極めて低いと判断され無効中止となった (研究代表医師との personal communication)。そのため、本試験では PCI 療法は行わない規定とする。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### 1) カルボプラチン

白金製剤であるシスプラチンの誘導体で、シスプラチンと同様、DNA と鎖間架橋を形成し、DNA 合成を阻害することで効果を発揮する。シスプラチンに比べ腎毒性・消化器毒性・神経毒性は少ないとされる。腎毒性は少ないため、投与前の水分負荷もシスプラチンほど必要でない。主な毒性は悪心・嘔吐、骨髄抑制である。

#### 2) イリノテカン

わが国で開発されたトポイソメラーゼ I 阻害剤である。SCLC に対し単独でも高い抗腫瘍効果を示す。下痢、骨髄抑制が用量規制毒性である。その他、悪心・嘔吐、間質性肺炎などを認める。

#### 3) エトポシド

DNA の高次構造の変換を触媒する酵素であるトポイソメラーゼのうち、トポイソメラーゼ II を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。主な毒性は骨髄抑制、嘔気・嘔吐、脱毛、口内炎である。

### 2.3.2. 本試験の試験治療レジメン

#### 1) カルボプラチン+イリノテカン併用療法 (CI 療法)

JCOG 肺がん内科グループで実施された 70 歳以下の ED-SCLC に対する比較試験 (JCOG9511) におい

て、イリノテカン+シスプラチン併用療法(IP)が全生存期間に関して従来の標準治療であるエトポシド+シスプラチン併用療法(EP)を大きく凌駕した<sup>6)</sup>。このことから、高齢者ED-SCLCに対する新たな治療戦略としてイリノテカンを含んだ併用療法の可能性が期待される。しかし、高齢者 SCLC におけるイリノテカン使用の報告は少ない。

横浜市立市民病院では、高齢者 SCLC: 18 人(ED: 10 人、LD: 8 人)に対し、カルボプラチン(AUC 4-5, day 1) + イリノテカン(50-60 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15)を 4 週毎に投与する)の feasibility study を実施した(レベルの内訳: レベル 1: カルボプラチン(AUC 4) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>)、レベル 2: カルボプラチン(AUC 5) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>)、レベル 3: カルボプラチン(AUC 5) + イリノテカン(60 mg/m<sup>2</sup>)。その結果、奏効割合 89%、MST: 13.3 か月と良好な成績が得られ、毒性も許容範囲内であり、CI 療法は有望であると考えられた。しかし、試験の対象には、既治療例と未治療例、LD と ED が混在していたため、至適投与量の決定は困難と考えられた。また予防的 G-CSF を併用したため長期入院が問題となった<sup>32)</sup>。さらに、レベル 3 に登録されたのが 2 人のみであったことからレベル 3 に関する安全性の確認は不十分であった。

胸部腫瘍臨床研究機構(Thoracic Oncology Research Group: TORG)では、高齢者 LD-SCLC に対し、CI 療法 4 コースに引き続く逐次胸部放射線療法の第 I 相試験を実施した(TORG0604)<sup>33)</sup>。通常、LD-SCLC では化学療法と放射線療法の同時併用が勧められるが、イリノテカンは放射線と同時併用すると放射線肺臓炎のリスクを高めることが知られており、胸部放射線は逐次照射とした。TORG0604 では、横浜市立市民病院と同様に、カルボプラチン(AUC 4) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>)をレベル 1、カルボプラチン(AUC 5) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>)をレベル 2 とされた。この時の CI 療法の投与間隔については、①JCOG9511 での IP 療法の投与スケジュールは、シスプラチン(60 mg/m<sup>2</sup>)が day 1 投与、イリノテカン(60 mg/m<sup>2</sup>)が day 1, 8, 15 投与の 4 週毎投与であったが、day 15 にイリノテカンが投与できたのは約 50%であったこと、②標準治療群の CE 療法が 3 週毎投与であり、CI 療法でも day 15 のイリノテカンを省略すると同じ 3 週毎投与となり、有効性、安全性の比較が容易となること、③CI 療法における総治療期間の短縮につながることを根拠にカルボプラチンは day 1 投与、イリノテカンは day 1, 8 投与の 3 週毎投与とした。なお、TORG0604 にはレベル 1 に 6 人、レベル 2 に 6 人が登録され、年齢中央値は 72 歳(70-81 歳)であった。Dose Limiting Toxicity (DLT)は計 3 人に発生し、内訳はレベル 1 で Grade 3 の高血圧が 1 人、レベル 2 で Grade 4 の血小板減少が 2 人であった。TORG の効果・安全性評価委員会では、レベル 2 における 6 人中 2 人の Grade 4 の血小板減少は忍容不能と判断され、レベル 1 が推奨用量となり第 II 相試験が開始された。2013 年 7 月に患者登録が終了し、2015 年 6 月に最終解析が予定されている。なお、第 I 相試験での抗腫瘍効果は 92%(11/12)と良好であった。

以上より、研究代表医師らは、CI 療法の至適投与量を、カルボプラチン(AUC4, day 1) + イリノテカン(50mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) (3 週毎投与)と考え、本試験に先立って、横浜市立市民病院、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、がん研究会有明病院、静岡県立静岡がんセンター、岐阜市民病院の 6 施設で、70 歳以上の高齢者 ED-SCLC を対象に feasibility study を行った。10 人を登録し、6 人以上で 3 コース完遂すれば feasible であると設定した。10 人が登録され、全例で減量規準に該当することなく 3 コース完遂され十分な忍容性が確認された(JCOG9702 CE 群の 3 コース完遂割合は 69%)。奏効割合は 90%(9/10)で、Grade 4 以上の有害事象の出現はなく、効果と安全性が十分期待できる結果であった(Grade 3 の白血球減少、好中球減少、血小板減少はそれぞれ 30%、60%、20%で非血液毒性はすべて Grade 2 以下)(表 2.3.2.a)。ただし、grade には反映されないものの、次コース開始規準を満たさず遷延する血液毒性が多くみられ、コース内治療日数は 4 週間程度を要した(中央値 28 日、dose intensity は予定投与量の 83.3%)。対象が高齢者であることから、さらなる増量を行えば G-CSF 製剤の予防投与が必要となったり入院期間が延長することが予想された。コスト面からもこれ以上の dose であるカルボプラチン(AUC 5) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>)、あるいはカルボプラチン(AUC 4) + イリノテカン(60 mg/m<sup>2</sup>)は投与困難と考え、カルボプラチン(AUC4, day 1) + イリノテカン(50mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) (3 週毎投与)が高齢者に対する CI 療法の至適レジメンと判断した。

表 2.3.2.a 高齢者 SCLC に対する CI 療法 (feasibility study と TORG0604 (第 I 相)) の主な有害事象

有害事象	6 施設の feasibility study (n=10)					TORG0604 (n=12)				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	3+4 (%)	1	2	3	4	3+4 (%)
白血球減少	3	3	3	0	(30)	4	4	1	0	(8)
好中球減少	0	2	6	0	(60)	0	4	4	1	(42)
貧血	3	5	1	0	(10)	3	5	1	0	(8)
血小板減少	3	2	2	0	(20)	5	0	0	2	(17)
悪心嘔吐	3	2	0	0	(0)	6	1	1	0	(8)
下痢	3	3	0	0	(0)	7	1	0	0	(0)

## 2) CI 療法と CE 療法の比較の報告

ED-SCLC に対する CI 療法と CE 療法の比較については、高齢者限定ではないが、2 つの第 III 相試験が海外から報告されている。Schmittel らは、CE 療法(カルボプラチン(AUC 5, day 1) + エトポシド(140 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3))に比較して CI 療法(カルボプラチン(AUC 5, day 1) + イリノテカン(50 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15))が、血液毒性は有意に軽く、無増悪生存期間(p=0.07)と全生存期間(p=0.06)は有意ではないが上回ったことを報告した<sup>34)</sup>。また Hermes らは、CI 療法(カルボプラチン(AUC 4, day 1) + イリノテカン(175 mg/m<sup>2</sup>, day 1))が CE 療法(カルボプラチン(AUC 4, day 1) + 経口エトポシド(120 mg/m<sup>2</sup>, day 1-5))に有意に優る成績を報告した(全生存期間: CI 群 8.5 か月 vs. CE 群 7.1 か月, p=0.02)<sup>35)</sup>。いずれの試験も高齢者限定の試験ではなく、投与スケジュールも異なるが、CI 療法を高齢者 SCLC に対し検討する意義があると思われる(表 2.3.2.b.)。

表 2.3.2.b SCLC におけるイリノテカンレジメンとエトポシドレジメンの主な比較試験

試験(報告者)	JCOG9511 <sup>6)</sup>		Schmittel <sup>34)</sup>		Hermes <sup>35)</sup>	
	EP	IP	CE	CI	CE	CI
レジメン						
n	77	77	110	106	104	105
年齢(中央値)(歳)	63	63	63	60	68	67
(range)	(41-70)	(30-70)	(39-80)	(34-80)	(42-82)	(46-81)
奏効割合(%)	67.5	84.4	52	54	-	-
無増悪生存期間(月)	4.8	6.9	6.0	6.0	-	-
生存期間中央値(月)	9.4	12.8	9.0	10.0	7.1	8.5
CTC Grade 3/4 毒性(%)						
白血球減少	51.9	26.7	60	24	34	33
好中球減少	92.2	65.3	-	-	-	-
血小板減少	18.2	5.3	46	22	26	15
ヘモグロビン減少	29.9	26.7	28	17	8	5
悪心嘔吐	6.5	13.3	9	5	-	-
下痢	0	16.0	5	14	1	11

※投与方法

JCOG9511	EP	: シスプラチン(80 mg/m <sup>2</sup> , day 1) + エトポシド(100 mg/m <sup>2</sup> , day 1-3)
	IP	: シスプラチン(60 mg/m <sup>2</sup> , day 1) + イリノテカン(60 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 8, 15)
Schmittel et al	CE	: カルボプラチン(AUC 5, day 1) + エトポシド(140 mg/m <sup>2</sup> , day 1-3)
	CI	: カルボプラチン(AUC 5, day 1) + イリノテカン(50 mg/m <sup>2</sup> , day 1, 8, 15)
Hermes et al	CE	: カルボプラチン(AUC 4, day 1) + 経口エトポシド(120 mg/m <sup>2</sup> , day 1-5)
	CI	: カルボプラチン(AUC 4, day 1) + イリノテカン(175 mg/m <sup>2</sup> , day 1)

## 3) イリノテカンをレジメンに含むその他の臨床試験の結果

JCOG9511 では EP 療法に対する IP 療法の全生存期間における優越性が示されたが、JCOG9511 を追試した North American/Australian Study と SWOG (Southwest Oncology Group) の 2 つの試験では、EP 療法に対する IP 療法の優越性は示されなかった<sup>36)37)</sup>。しかし、ED-SCLC における初回治療のプラチナ製剤 + カンプトテシン類(イリノテカン、ノギテカン)とプラチナ製剤 + エトポシドを比較したメタアナリシスではノギテカンを除いたサブグループ解析ながら無増悪生存期間、全生存期間ともに有意な差をもってプラチナ製剤 + イリノテカンの方がプラチナ製剤 + エトポシドを上回っていることが報告されている(無増悪生存期間: ハザード比

0.83 [95%CI: 0.73-0.95]、全生存期間:ハザード比 0.87 [95%CI: 0.78-0.97]<sup>38)</sup>。

海外から報告された 2 つの CE 療法と CI 療法の比較試験、および JCOG9511 の結果から、非高齢者の SCLC に対してイリノテカンを含んだレジメンの有効性が示されている。さらに、CI 療法の feasibility study の結果から高齢者 SCLC に対してもイリノテカンを含んだレジメンが有望であることが示唆されている。従って、本試験は高齢者を対象として CE 療法に対する CI 療法の有用性を検討する第 III 相試験であるが、イリノテカンの有効性の評価という意味では JCOG9511 の追試とも考えることができ、重要な意義があると思われる。

なお、JCOG 肺がん内科グループでは EP 療法に対する IP 療法の有効性を LD-SCLC でも検討を行った (JCOG0202)。70 歳以下の PS0~1 の LD-SCLC に対し、EP 療法 1 コースと加速加分割胸部放射線同時併用療法 (EP/AH-TRT 療法) 後に EP 療法 3 コースと IP 療法 3 コースを比較するランダム化第 III 相試験で、primary endpoint である全生存期間は EP 療法群 3.2 か月、IP 療法群 2.8 か月 (ハザード比 1.085[95%CI: 0.805-1.464]) と IP 療法の優越性は示されなかった<sup>39)</sup>。このように、JCOG0202 では、EP/AH-TRT 療法後の EP 療法 3 コースに対する IP 療法 3 コースの有効性を示すことはできなかったが、①対象が JCOG0202 では LD-SCLC であるのに対し、本試験では ED-SCLC であること、②試験治療が JCOG0202 では IP 療法前に EP/AH-TRT 療法を行うのに対し、本試験では初回化学療法として CI 療法を実施することから、本試験におけるイリノテカンを含んだ化学療法の有望性が否定されたとは必ずしも言えないと考える。

#### 4) その他の試験治療

現在のところ、SCLC に対し有望と考えられている分子標的薬剤はない。また、アムルピシンを含んだレジメンについては、前述の高齢者 ED-SCLC に対するアムルピシン単剤と CE 療法の第 III 相試験 (市販後臨床試験) の結果 (CE 療法に対してアムルピシン単剤療法は有効性に差はなく、毒性が高度で試験途中中止) および JCOG0509 (70 歳以下 ED-SCLC に対するアムルピシン+シスプラチン (AP) 対イリノテカン+シスプラチン (IP) の多施設共同ランダム化比較第 III 相試験) の結果 (IP 療法に対して AP 療法の非劣性が示されず) から、現時点では高齢者には将来有望なレジメンとは考えにくい。

##### 2.3.3. 標準治療と試験治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ

イリノテカンを含んだレジメンとエトポシドを含んだレジメンとでは毒性のプロファイルが異なる。エトポシドを含んだレジメンでは骨髄抑制が懸念される。一方、イリノテカンは、これまでの試験結果からもエトポシドに比べ有意に下痢の有害事象が多い薬剤であり (表 2.3.2.a, b)、高齢者での下痢は脱水や PS 低下といったその後の治療に影響を与えうる重篤な有害事象を起こしかねない。また、イリノテカンは投与方法が毎週投与であり、3 日間連日投与のエトポシドに比べると、簡便さではやや劣ると考えられる。最近のイリノテカンの臨床試験の結果 (表 2.3.2.a) からは下痢の管理が進歩したと考えられるが、Grade 1 以上の下痢はまだ 60% 以上に認められる。対象が高齢者であることから、CI 療法の方が CE 療法に比して毒性が強いレジメン (toxic new) であると考えられる。

##### 2.3.4. 後治療

本試験では、プロトコル治療完了後、再発・増悪するまでは後治療を行わない。2013 年 7 月発行の「肺癌診療ガイドライン 再発小細胞肺癌 2013 年版」では、SCLC 再発例に対する化学療法の意義を認めつつも、具体的な標準治療は推奨されていない。従って、再発・増悪時の後治療については特に規定せず、後治療として他方の群の治療 (クロスオーバー) を行うことも許容する。

PCI については、先述 (2.2.3. 参照) の通り、ED-SCLC においては標準治療とは見なされておらず、本試験では行わないこととする。

#### 2.4. 試験デザイン

本試験は 71 歳以上 (高齢者) の ED-SCLC に対する CI 療法の有用性を、CE 療法を対照にランダム化比較試験において検証する。ただし、本試験の治療レジメンである CI 療法で過去に治療が行われた患者の報告は少ないため (表 2.3.2.a, b)、第 II 相部分で CI 療法の有効性と安全性を確認し、その後第 III 相部分に移行する第 II/III 相試験デザインとする。

##### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、第 II 相部分で試験治療レジメンの CI 療法の有効性と安全性が標準治療レジメンの CE 療法に対して極端に劣らないことを確認し、第 III 相部分へ移行する。第 II 相部分では、CI 療法群の奏効割合を primary endpoint とし、有害事象発生割合を secondary endpoint とする。第 III 相部分では primary endpoint は、真のエンドポイントである全生存期間を用いる。Secondary endpoints には無増悪生存期間、奏効割合、有害

事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、Symptom Score を用いる。設定した理由は以下のとおり。

#### 1)無増悪生存期間:

それぞれの群で増悪後にもう一方の群に含まれる治療薬を使用した場合、後治療が全生存期間に影響を与える可能性がある。そのような場合、初回治療の有効性の指標として無増悪生存期間が結果の解釈に影響を及ぼし得るために secondary endpoints の 1 つとして採用した。

#### 2)奏効割合:

ED-SCLC において、奏効割合は全生存期間のサロゲートエンドポイントとしては確立していないため、奏効割合のみで有効性について判断することはできない。しかし、本試験では多施設での治療経験が十分ではない CI 療法群の有効性が CE 療法群よりも極端に下回らないことを保証する指標として第 II 相部分の primary endpoint として設定することとした。また、第 III 相部分では、両群ともに 60~70%の奏効割合が予測され、全生存期間を primary endpoint として評価を行うため、両群の奏効割合を比較する意味は大きくない。しかし、同レジメンを用いてこれまで行った試験との比較や、今後行われる新レジメンでの第 II 相試験などでの参考値としてデータを残すことは重要であるため、secondary endpoints の 1 つとして採用した。

#### 3)有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合:

安全性の指標として secondary endpoints として採用した。本試験は CE 療法に比べて CI 療法の毒性が強いという前提で優越性試験のデザインとしているため、このデザインが妥当であるかどうかを検討するために有害事象発生割合を群間で比較することは必要となる。

#### 4)Symptom Score(SS)評価:

若年者では、家族の扶養・養育責任や職場や家庭での責任があるために多少毒性が強い治療であっても延命効果が優る治療を選択する傾向があると思われるが、それに対して高齢者ではそうした責任から解放されていることも多いため、延命効果と毒性のバランスに対する考えが若年者とは異なると思われ、高齢者のがん治療における治療選択は、若年者と比べて、より毒性の軽減を重視する傾向にあるといえる。また、高齢者では ADL (activity of daily living) が低下しているため、強い毒性による ADL のさらなる低下を忌避する傾向も強いと考えられる。つまり、延命効果が優っていても毒性が強い治療を選択しない高齢者は若年者に比して多いと考えられる。

そこで、本試験ではセカンダリーエンドポイントのひとつとして、肺癌特有の症状についての質問に対して患者自らが回答する Symptom Score (SS) の調査を行う。本試験で用いる SS の質問項目は、信頼性・妥当性が確認されていて、項目数が少なく使用しやすく最近の臨床試験で用いられることの多い FACT-L<sup>44)</sup>より引用したもので、JCOG0207 や JCOG0803/WJOG4307L でも用いられてきたものである。この SS 調査は息切れ、体重減少、咳嗽、胸部不快感、思考、食欲、呼吸の 7 項目について症状の有無を質問するものであり、患者の生活の質 (QOL) そのものを評価するものではなく、有害事象についての patient-reported outcome であると言える。これらの症状に関する有害事象は医師による評価では過小評価になる傾向にある。仮に一方の群ではほとんど症状がなく、別の群で一定の症状が存在するような場合に、いずれの群でも症状なしと判断されるような状況では正しいリスク評価ができていないとも言えないため、これらの症状を patient-reported outcome として評価することには一定の意義がある。

また、本試験の試験治療である CI 療法は、標準治療である CE 療法よりも血液毒性はやや軽いものの、特有の非血液毒性である下痢が発生するなど毒性のプロファイルが異なることが知られている。個々の毒性の比較では、こうした毒性のプロファイルの違いを評価することは難しく、患者自身が症状を評価し、それを一元的な指標として表すことで、医師、患者双方が両群のリスク・ベネフィットバランスを考察する上で有用な指標になりうると考えられる。

なお、本試験は OS を primary endpoint においた優越性試験であるため、患者に第一選択として推奨する標準治療は OS の結果により決定する。しかし、SS 評価によって高齢者のがん治療の選択において患者により多くの判断材料を与えることが可能となることが期待される。本試験の SS 評価では、試験治療である CI 療法の SS 改善割合が、標準治療である CE 療法のそれに比して大きく劣らないことを期待する。

#### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療 (CI 療法) 群の全生存期間が標準治療 (CE 療法) 群に対して有意に上回る (優越性)。」であり、この仮説が検証された場合、CI 療法をより有用な治療法と判断する。

## 1) 第Ⅱ相部分の予定登録数

JCOG9702 では CE 療法の奏効割合は 73%(95%CI:63-81%)であった。高齢者 ED-SCLC に対するアムルピシン単剤と CE 療法を比較する市販後臨床試験では CE 群の奏効割合は 60%(95%CI:41-77%)であった。それらを勘案し、本研究では CI 療法の有効性が CE 療法よりも極端に下回らないことを保証するため、CI 療法の閾値奏効割合を 45%、期待奏効割合を 65%とし、 $\alpha$ 0.10(片側)、 $\beta$ 0.10 とすると、必要登録数は 48 人となる。群間比較は行わず、CI 療法群の登録患者が 48 人となった時点で 27 人(56.3%)以上の奏効(CR/PR)が確認できていれば登録を中止せずに第Ⅲ相部分に移行して試験を継続する。一方、登録患者が 48 人となった時点で奏効した患者が 26 人以下の場合、登録を一旦中止し 48 人の効果判定の結果をすべて確認した上で試験継続の可否を決定する。その際、参考値として対照である CE 群の奏効割合も効果・安全性評価委員会に提示する。

なお、奏効割合は historical control との比較となるため、最良総合効果の判定には confirmation を必要とする。

## 2) 第Ⅲ相部分の予定登録数

JCOG9702 での CE 群の MST は 10.6 か月であった。JCOG9511 での IP 群と EP 群の MST はそれぞれ 12.8 か月、9.4 か月であった。高齢者 ED-SCLC においても同様の生存期間延長が期待されると仮定し、本研究では A 群の MST を 11.0 か月、B 群の MST を 14.5 か月(ハザード比 0.76)、登録期間 5.0 年、追跡期間 1.5 年、研究期間 6.5 年とすると、2 群間の差を検出するために  $\alpha$ 0.05(片側)、 $\beta$ 0.20 の条件下で各群 183 人を必要とする(JCOG9511 で観察されたハザード比は 0.60)。本研究では不適格例を考慮し、各群 185 人、合計 370 人を予定登録数とする。

### 2.4.3. 患者登録見込み

JCOG9702 では、約 67 か月の間に 70 歳以上の高齢者 202 人が 24 施設から登録された。このデータからは年間 36 人前後の登録が見込まれる。現在、参加施設が 38 施設となっていること、また高齢者の肺がんが増加していることも考慮し、本試験では年間登録数を約 74 人(JCOG9702 の 2.1 倍)と見込み、予定登録数の 370 人を 5 年間で達成することを目指す。

<ver. 1.2 での追記事項>

プロトコール作成段階では JCOG9702 を参照して年間登録数を約 74 人と見込んでいたものの、試験開始から 1 年 2 か月経過した 2015 年 8 月 31 日時点で 53 人の登録に留まっていた。肺がん内科グループ内で検討した結果、①本試験の適格規準が JCOG9702 のそれよりも厳しいこと、②高齢者の肺がんが見込みよりも増加していないことなどが原因であるという結論に至った。このため、ver. 1.1 では本試験の適格規準を一部変更し、また本試験を JCOG と胸部腫瘍臨床研究機構(Thoracic Oncology Research Group:TORG)の共同試験にすることで年間登録数を増加させることとした。これにより、予定年間登録数は当初の予定通り 80 人/年程度となる見込みである。

<ver. 2.0 での追記事項>

本試験は登録を開始して 4 年 8 か月が経過した 2018 年 8 月末現在、予定登録数 370 人の 56.8%である 210 人の登録に留まっている。これまで、グループ内での本試験の意義を繰り返し確認し、同意取得割合を上げるよう努め、適格・除外規準を緩和する改訂を行い、さらには TORG とのインターグループ化を行い、患者登録促進のための方策を実施してきたが、今後、患者登録ペースが劇的に改善する可能性は低いと考えられたため、予定登録期間を延長し、予定登録患者を減らすこととした。

まず、本試験は検証的試験であることから  $\alpha$ を緩めたり上乗せ効果(デルタ= $\Delta$ )を大きくしたりせず、検出力を 80%から 70%に下げることとした。これは、小細胞肺がんにおいては、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発が現状では成功しておらず、検出力を下げてでも本試験を継続する意義はあると考えたためである。

次に、2017 年後期定期モニタリングレポート(TORG の解析対象者数が非常に少ないため、JCOG の登録例のみで検討)によると、生存期間中央値は、当初の見込み(標準治療群 11.0 か月 vs. 試験治療群 14.5 か月、群を併合した場合は 12.75 か月)より短いことが推察されたため、標準治療群の生存期間中央値を 10.5 か月、試験治療群のそれを 14.0 か月に変更することとした。

よって、標準治療群の生存期間中央値を 10.5 か月と仮定し、試験治療群のそれが 3.5 か月上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 6 年、追跡 1.5 年、 $\alpha$ =5%(片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 125 人、両群計 250 人(必要イベント

数 115 イベント)になり、若干の追跡不能例等を見込んで、予定登録数は両群計 256 人とする。

ただし、これまでも登録ペースが見込みよりも遅かったという経緯があること、また今回の変更がプロトコール改正になった場合は一時的に登録が中止になることから、サンプルサイズ計算に用いた登録期間 6 年に 6 か月の上乗せをし、予定登録期間を 6.5 年とした。

#### 2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

##### 1)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、施設での調整は JCOG における標準となっている。

##### 2)PS

PS は一般に化学療法のコンプライアンスや効果に影響を与えることが知られており、(Karnofsky PS  $\geq 80$  vs.  $\leq 70$ , HR 0.73, 95%CI: 0.60-0.86,  $p < 0.001^{11}$ ) SCLC においても重要な予後因子であり、本試験でも採用した。なお、KPS 80-100 は ECOG PS 0-1、KPS 50-70 は ECOG PS 2-3、KPS 10-40 は ECOG PS 4 に相当する。

##### 3)性別

男性は SCLC における重要な予後不良因子の 1 つ(女性 vs. 男性, HR 0.71, 95%CI: 0.54-0.94,  $p = 0.02$ )であるとされ<sup>11)</sup>、本試験でも割付調整因子として性別を採用した。

#### 2.4.5. JCOG と TORG の共同試験<ver. 1.2 での追記事項>

本試験は JCOG と胸部腫瘍臨床研究機構(Thoracic Oncology Research Group: TORG)の共同試験となった。以下にその理由を示す。

本プロトコール作成時には、JCOG9702 の登録ペースを参考に予定登録数を約 74 人/年と見込んでいた。しかし、試験開始から 1 年 2 か月経過した 2015 年 8 月 31 日時点で登録患者数は 53 人に留まっていたため、この原因について肺がん内科グループ内で検討した。その結果、①本試験の適格規準が JCOG9702 のそれよりも厳しいこと、②高齢者の肺がんが見込みよりも増加していないことなどが原因であるという結論に至った。患者選択規準を一部変更するものの、それによる患者数の増加だけでは当初予定していた登録ペースには至らないことが予想されたため、登録患者数増加の方策として、本試験を JCOG と TORG の共同試験とすることを検討した。

TORG は、胸部悪性腫瘍(特に肺がん)に対し、多施設共同の臨床試験を遂行しながら、より良い治療の開発を目指す特定非営利活動法人であり、一般病院、大学病院、がんセンターより構成されている。TORG の主要 8 施設(すべて非 JCOG 肺がん内科グループ参加施設)にアンケート調査を実施したところ、2013 年 12 月～2014 年 11 月までに JCOG1201 に登録可能であった患者数は 22 人/年との回答を得た。さらに、TORG の主要 8 施設以外の非 JCOG 肺がん内科グループ参加施設である 25 施設が本試験への参加意志がある。現時点での年間登録数は 30 人/年程度、TORG の主要 8 施設からは登録可能な患者 22 人/年のうち 3 割程度が実際に登録すると仮定して TORG の主要 8 施設から年間登録数は 7 人/年程度、その他の 25 施設から 1 例/年程度の登録があれば 20～30 人/年は見込めるため、本試験を共同試験にすることで年間登録数が少なくとも 60 人/年程度になることが見込まれた。これに適格規準および除外規準の変更することにより JCOG および TORG で増加する患者数を加えると、当初の予定通り 80 人/年程度の年間登録数になる見込みである。

本試験を共同試験にすることについて JCOG データセンターと TORG 事務局の同意を得ており、また 2015 年 3 月 7 日に開催された第 90 回 JCOG 運営委員会でこれが承認されたため、本試験を JCOG と TORG の共同試験として実施することとした。

#### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

##### 2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険およ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、経済上の利益はない。

## 2.5.2. 予想される危険と不利益

表 2.2.1、表 2.3.2.a、表 2.3.2.b に記載された事項が予想される有害事象のリスクや不利益である。CE 療法では、Grade 3-4 の好中球減少が 90%程度に、その他 Grade 3-4 の血小板減少が約 50%、Grade 3 以上の貧血が約 30%発現することが予想される。CI 療法では、CE 療法よりも血液毒性は少ないことが予想されるが、Grade 3-4 の好中球減少は 50%前後、Grade 3 以上の血小板減少および貧血も 10-20%発生することが予想される。また、CI 療法では Grade は軽いものの半数以上で下痢が出現する可能性がある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、本試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、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「JCTN-有害事象報告ガイドライン」、JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

## 2.6. 本試験の分類と従う規制要件

本試験は、臨床研究法の対象となる、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性または安全性を明らかにする研究に該当する。また、カルボプラチン、エトポシド、イリノテカンの用法・用量が適応外<sup>\*</sup>となるため、特定臨床研究に該当する。ただし、両群で用いられる医薬品の効能・効果はいずれも承認の範囲内であり、従来、日常診療において保険診療として行われてきた治療法である。

※適応外の詳細

- カルボプラチン: 添付文書上は、肺小細胞癌においては「通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。」と記載されているが、本試験では体表面積あたりではなく 1 日量 AUC 5(A 群)または AUC 4 (B 群)で 3 週 1 コースで投与する。
- エトポシド: 添付文書上は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1 日量 100~150 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を 3~5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。」と記載されているが、本試験(A 群)では 1 日量 80 mg/m<sup>2</sup>を 3 日間、3 週 1 コースで投与する。
- イリノテカン: 添付文書上は小細胞肺癌においては、「A 法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100 mg/m<sup>2</sup>を 1 週間間隔で、3~4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。」と記載されているが、本試験(B 群)では 1 日量 50 mg/m<sup>2</sup>を day 1 および day 8 に、3 週 1 コースで投与する。

## 2.7. 本試験の意義

高齢者 ED-SCLC に対する現在の標準治療は、シスプラチンの毒性を避けられるという点でカルボプラチンを用いた CE 療法である。非高齢者 ED-SCLC の標準治療として用いられるイリノテカンを含むレジメンが、高齢者においても有用であることが示されれば、高齢者 ED-SCLC に対する新たな標準治療が CI 療法となり、多くの患者がより有用な治療を受けられることとなる。一方、CI 療法の全生存期間における優越性が示されなければ、CE 療法が引き続き標準治療であるという位置づけがより明確となる。また、本試験の副次的な意義としては、JCOG9511 で示されたイリノテカンを含むレジメンのエトポシドを含むレジメンに対する有効性が、米国で再現されなかったことについて、ED-SCLC に対するイリノテカンの意義を追試するという点も挙げられる。すなわち、本試験で CI 療法の有効性が示された場合には、イリノテカンを含むレジメンの有効性が少なくとも日本人では再現されることとなり、高齢者以外でもイリノテカンを含むレジメンが ED-SCLC に対しては有用であることの傍証が得られる。

## 2.8. 附随研究

現時点で予定している附随研究はない。

## 2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキングへは参加しない。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

病期分類は「3.1.1.限局型・進展型の定義」に従い、3.1.2.に UICC による TNM 分類第 7 版を示す。組織分類については、肺癌取扱い規約第 7 版中の WHO 分類 1999 年版に従う。

#### 3.1. 病期分類規準

##### 3.1.1. 限局型・進展型の定義

病期分類(限局型、進展型)については以下の定義を用いる。本試験の対象は進展型。

##### 限局型(LD:Limited Disease)

一側胸郭に病変が限局するもので、同側肺門、両側縦隔および両側鎖骨上窩リンパ節転移を含む。悪性胸水(細胞診陽性、あるいは細胞診陰性でも中等量以上の胸水)がある場合は ED とし、胸部 CT で 1 cm 以下の少量の胸水のみを LD に含める。胸水ドレナージにより排液を行った場合は ED とする。胸壁浸潤は LD に含まれる。ドレナージを必要としない少量の心嚢水は LD に含め、それを超える心嚢水貯留は ED とする。

##### 進展型(ED:Extensive Disease)

LD の範囲を超えて病変が広がった場合

##### 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 $\leq$ 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 $\leq$ 2 cm

T1b: 腫瘍最大径 $>$ 2 cm でかつ $\leq$ 3 cm

T2: 腫瘍最大径 $>$ 3 cm でかつ $\leq$ 7 cm、または腫瘍最大径 $\leq$ 3 cm でも以下のいずれかであるもの(T2a)

・主気管支に浸潤が及ぶが気管分岐部より $\geq$ 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 $\leq$ 5 cm、あるいは $\leq$ 3 cm で胸膜浸潤あり

(PL1、PL2、葉間の場合は PL3)

T2b: 腫瘍最大径 $>$ 5 cm でかつ $\leq$ 7 cm

T3: 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 2 cm 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; 同一葉内の不連続な副腫瘍結節

T4: 大きさを問わず縦隔、心臓、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

##### 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、肺内リンパ節転移への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める

N2: 同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節転移への転移

N3: 対側縦隔、対側肺門、同側あるいは対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移

##### 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

表 3.1.2. 病期分類

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 または T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB 期	T4	N1	M0
	AnyT	N3	M0
IV 期	T4	N2	M0
	AnyT	AnyN	M1

### 3.2. 組織分類(肺癌取扱い規約第 7 版)

本試験の対象を網掛けで示す。

#### 肺癌取扱い規約第 7 版 学会分類 (WHO 分類(1999))

- 1) 扁平上皮癌
- 2) 小細胞癌  
混合型小細胞癌
- 3) 腺癌
- 4) 大細胞癌  
大細胞神経内分泌癌  
混合型大細胞神経内分泌癌  
類基底細胞癌  
リンパ上皮腫様癌  
淡明細胞癌  
ラブドイド形質を伴う大細胞癌
- 5) 腺扁平上皮癌
- 6) 多形、肉腫様あるいは肉腫成分を含む癌
- 7) カルチノイド腫瘍
- 8) 唾液腺型癌
- 9) 分類不能癌

## 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(組み入れ規準)

- 1) 組織診または細胞診による小細胞肺癌の確定診断が得られている。組織分類は WHO 組織型分類(1999)を用い、「小細胞癌」とその特殊型である「混合型小細胞癌」を対象とする。LCNEC は、本試験の対象には含めない。細胞診の場合には class IV または class V である。
  - 2) 胸部造影 CT、脳造影 CT または脳造影 MRI、上腹部造影 CT または腹部超音波検査、骨シンチまたは PET で進展型(ED)と診断されている(3.1.1.参照)。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合には単純 CT や単純 MRI も許容する。
  - 3) 重篤な腫瘍関連合併症<sup>\*1</sup>がない。  
重篤な腫瘍関連合併症<sup>\*1</sup>: 上大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)な胸水・心嚢水、症状を有する脳転移。
  - 4) 登録日の年齢が 71 歳以上である。
  - 5) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0~2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
  - 6) 測定可能病変を有する(11.1.2.参照)。
  - 7) 小細胞肺癌に対し、手術、放射線療法、化学療法、いずれの既往もない。ただし、試験開胸のみの既往は適格とする。
  - 8) 他のがん種に対して、1 年以内に手術、胸部放射線療法、化学療法、のいずれも実施していない。他のがん種に対するホルモン療法は 1 年以内に投与されていても適格とする。
  - 9) 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 白血球数 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$ かつ好中球数 $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
    - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{g/dL}$ (登録に用いた採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと。)
    - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
    - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
    - ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{IU/L}$
    - ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{IU/L}$
    - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
    - ⑧ クレアチニンクリアランス<sup>\*</sup> $\geq 50 \text{mL/min}$   
\* クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値を用いる。  
推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 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:  $\text{CCr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL}) \}$

  - ⑨ 室内気にて  $\text{SpO}_2 \geq 92\%$  ただし、 $\text{SpO}_2 < 92\%$  の場合、 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$  を満たせば適格とする。
- 10) 下痢、腸閉塞<sup>\*2</sup>のいずれも認めない。かつ腸閉塞の既往がない。  
腸閉塞<sup>\*2</sup>: 空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、直腸閉塞
- 11) 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。

### 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/多発がんおよび無病期間が 1 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 1 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。  
胃癌「腺癌(一般型)」: 0 期-I 期、結腸癌(腺癌): 0 期-I 期、直腸癌(腺癌): 0 期-I 期、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌): 0 期、乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌): 0 期、乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病): 0 期-IIA 期、子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌): I 期、前立腺癌(腺癌): I 期-II 期、子宮頸癌(扁平上皮癌): 0 期、甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌): I 期、II 期、III 期、腎癌(淡明細胞癌、嫌色素細胞癌): I 期
- 2) 全身的治疗を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に腋窩温で  $38.0^\circ\text{C}$  以上の発熱を有する。

- 
- 4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
  - 5) プレドニン換算で 5 mg/日を超えるステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
  - 6) コントロール不良の糖尿病(HbA1c 8.0%以上)を合併している。
  - 7) コントロール不良の高血圧症を合併している。
  - 8) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
  - 9) 間質性肺炎または肺線維症を合併している。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

#### 5.1.1. JCOG 参加施設

対象患者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を確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System  
 URL: <https://secure.jcog.jp/dc/>  
 (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先  
 JCOG データセンター  
 TEL:  
 平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先  
 研究事務局: 下川 恒生、三角 祐生  
 横浜市立市民病院 呼吸器内科  
 TEL:  
 FAX:

#### 5.1.2. TORG 参加施設

対象患者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を確認し、同意取得後に「登録適格性確認書」(様式 1-1)に必要事項をすべて記入のうえ、TORG 事務局に FAX で連絡する。TORG 事務局で適格性が確認された後、登録番号が記載された「症例登録確認通知書」(様式 1-2)が発行され、担当医に FAX で送付される。この連絡をもって登録完了とする。登録番号を確認し、診療録に保管する。

患者登録の連絡先と受付時間  
 NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)事務局  
 FAX:  
 TEL:  
 担当: 田邊由美子  
 受付時間: 月～金、9～17 時(祝祭日、年末年始 12/29～1/4 を除く)  
 受付時間以降の FAX について、登録手続きは翌日以降となる。

患者選択規準に関する問い合わせ先  
 研究事務局: 下川恒生、三角祐生  
 横浜市立市民病院 呼吸器内科  
 TEL:  
 FAX:

#### 5.1.3. 登録に際しての注意事項

##### 1) 登録共通事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、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。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ④ JCOG に登録された患者に対しては、JCOG データセンターが登録番号 0001 番からの連番で登録

番号を発行し、TORG に登録された患者に対しては、TORG 事務局が登録番号 10001 番からの連番で登録番号を発行する。

- ⑤ 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 Web Entry System 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。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式 (Dubois 式: 体表面積 (m<sup>2</sup>) = 体重 (kg)<sup>0.425</sup> × 身長 (cm)<sup>0.725</sup> × 71.84 ÷ 10,000) と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは研究責任医師が決定する。

## 2)【JCOG のみ】Web 登録の手順

- ① 登録は 5.1 の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ② 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

## 3)【TORG のみ】登録に際しての注意事項

- ① 原則として治療開始予定日の前日までに「登録適格性確認書」を FAX 送付する。
- ② 症例登録用紙の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ TORG 事務局で適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- ④ 登録されると「症例登録確認通知書」が TORG 事務局から担当医に FAX 送付されるので保管すること。症例登録確認通知書の送付をもって登録完了とする。
- ⑤ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに TORG 事務局に連絡すること。

## 5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は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施設、②PS (0 vs. 1 vs. 2)、③性別 (男性 vs. 女性) 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、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコ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。その場合は、「プロトコル逸脱」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.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 6.1. プロトコル治療

登録後 4 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 5 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

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ル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

### 使用薬剤

- ・ カルボプラチン<sup>※</sup>
- ・ イリノテカン<sup>※</sup>
- ・ エトポシド<sup>※</sup>
- ・ エンテカビル、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

なお、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は制限しない。

※ 当該薬剤を製造または販売する、もしくは製造または販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する（13.7.2.参照）

#### 6.1.1. A 群：カルボプラチン＋エトポシド併用療法（CE 療法）群

以下の化学療法を、3 週 1 コースとして 4 コース行う。

薬剤	用量	投与時間とルート	投与日
カルボプラチン	AUC 5	30～60 分/静注	day 1
エトポシド	80 mg/m <sup>2</sup>	60～120 分/静注	day 1、2、3

- ・ 体表面積から計算された投与量は、カルボプラチン、エトポシドとも小数点以下を切り捨てて決定する。
- ・ 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、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。
- ・ 治療開始後に、登録時の体重に比して±10%以上の体重の変動、もしくは±0.3 mg/dL 以上の血清クレアチニン値の変動を認めた場合には、体表面積やクレアチニンクリアランスを再計算して、投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±10%以上の体重の変動、もしくは再計算時の血清クレアチニン値に比して±0.3 mg/dL 以上の変動を認めた場合、体表面積やクレアチニンクリアランスを再計算して、投与量を決定する。投与量の再計算に用いるクレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault 式による推定値を用いるが、推定値で 50 mL/min 未満の場合は、実測値を用いて投与量を再計算する。

#### 6.1.2. B 群：カルボプラチン＋イリノテカン併用療法（CI 療法）群

以下の化学療法を、3 週 1 コースとして 4 コース行う。

薬剤	用量	投与時間とルート	投与日
カルボプラチン	AUC 4	30～60 分/静注	day 1
イリノテカン	50 mg/m <sup>2</sup>	60～90 分/静注	day 1、8

- ・ 体表面積から計算された投与量は、カルボプラチン、イリノテカンとも小数点以下を切り捨てて決定する。
- ・ 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、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。
- ・ 治療開始後に、登録時の体重に比して±10%以上の体重の変動、もしくは±0.3 mg/dL 以上の血清クレアチニン値の変動を認めた場合には、体表面積やクレアチニンクリアランスを再計算して、投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±10%以上の体重の変動、もしくは再計算時の血清クレアチニン値に比して±0.3 mg/dL 以上の変動を認めた場合、体表面積やクレアチニンクリアランス

を再計算して、投与量を決定する。投与量の再計算に用いるクレアチニンクリアランスは、Cockcroft-Gault 式による推定値を用いるが、推定値で 50 mL/min 未満の場合は、実測値を用いて投与量を再計算する。

### 6.1.3. カルボプラチン投与について(両群共通)

カルボプラチンの投与量の計算には下記の Calvert の式を用い、GFR はクレアチニンクリアランス (CCr) により代用する。CCr の計算は Cockcroft-Gault の式を用いる。カルボプラチンの投与量は計算後に小数点以下を切り捨てて整数とする。

Calvert の式 カルボプラチンの投与量 (mg) = target AUC × (GFR + 25)

Cockcroft-Gault の式 男性:  $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性:  $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

例) 女性の場合  $CCr (\text{mL/min}) = 0.85 \times \{(140 - 75) \times 52 (\text{kg})\} / \{72 \times 0.71 (\text{mg/dL})\} = 56.2$

カルボプラチンの投与量 (mg) = 5 × (56.2 + 25) = 406 mg/body

## 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

以下のいずれかに該当する場合、プロトコール治療完了とする。プロトコール治療完了日は最終抗がん剤投与日とする。

A 群 (CE 療法) : 4 コース day 3 のエトポシド投与が終了した場合

B 群 (CI 療法) : 4 コース day 8 のイリノテカン投与が終了した場合

### 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) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
  - ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
    - ※ 画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコール治療継続が妥当と判断される場合にはプロトコール治療中止とはせず、プロトコール治療を継続する。
- 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 の非血液毒性が認められた場合 (ただし、「低ナトリウム血症」を除く)
    - (非血液毒性: CTCAE v4.0-JCOG における「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」以外の有害事象)
  - ② 有害事象により次コースがコース開始予定日を day 1 として day 22 までに開始できなかった場合
  - ③ 治療変更規準 (6.3.) でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
  - 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
- 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。
- 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) プロトコール治療中の死亡
  - ・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) その他、登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合など

プロトコール治療中止日は、5) の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医が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。

延期: 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。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬。

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと。

#### 6.3.1. A群: CE療法群の治療変更規準

##### 1) コース開始規準

下記の①～②をすべて満たすことを確認の上、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。コース開始予定日を day 1 として day 22 までにコース開始できなかった場合はプロトコル治療を中止する。なお、「コース開始規準」は第1コース開始時には適用しない。

- ① コース開始予定日または前日の最新の検査値で以下のすべてを満たす。
  - i) 好中球数 Grade 0-1 (Grade 1: 好中球数 < 2000-1500 /mm<sup>3</sup>)
  - ii) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4$  /mm<sup>3</sup>
  - iii) AST Grade 0-1 (Grade 1: AST > 30-90 U/L)
  - iv) ALT Grade 0-1 (Grade 1: (男性)AST > 42-126 U/L、(女性)AST > 23-69 U/L)
  - v) 総ビリルビン  $\leq 2.0$  mg/dL
  - vi) 血清クレアチニン  $\leq 1.5$  mg/dL
- ② コース開始予定日に以下のすべてを満たす。
  - i) 解熱剤を使用していない。
  - ii) 38.0°C以上の発熱がない(腋窩温を用いる)。
  - iii) 活動性の感染<sup>\*1</sup>がない。  
活動性の感染<sup>\*1</sup>: 内服も含め抗生剤の投与が必要と考えられる、気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染
  - iv) 食欲不振、悪心、嘔吐、疲労がすべて Grade 2 以下である。
  - v) 前コースの治療中にペグフィルグラスチムを除く G-CSF を投与した場合には、ペグフィルグラスチムを除く G-CSF の最終投与から次コースの day 1 の投与開始まで 24 時間以上空いている。また、前コースの治療中にペグフィルグラスチムを投与した場合には、ペグフィルグラスチムの投与から次コースの day 1 の投与開始まで 14 日間以上空いている。
  - vi) Performance status (PS) が ECOG の規準で 0~2 である (PS は必ず診療録に記載すること)。

##### 2) 用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法
カルボプラチン	レベル 0 (全量)	AUC5 (day 1) div
	レベル-1 (マイナス 1)	AUC4 (day 1) div
薬剤	用量レベル	用量・用法
エトポシド	レベル 0 (全量)	80 mg/m <sup>2</sup> (day 1-3) div
	レベル-1 (マイナス 1)	60 mg/m <sup>2</sup> (day 1-3) div

**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、下記規準に従って次コースの用量の減量を行う。減量したコースで毒性が軽度であった場合でも、その後のコースでの再増量は行わない。減量すべき薬剤のレベルが存在しない場合はプロトコール治療を中止する。

**第2コース以降の減量規準**

前コースの毒性	カルボプラチン	エトポシド
G-CSF 使用に関係なく Grade 4 の白血球減少 (白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ ) <sup>※1</sup>	レベルを1下げる	レベルを1下げる
Grade 4 の血小板数減少 (血小板数 $< 2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ )	レベルを1下げる	レベルを1下げる
Grade 3 の発熱性好中球減少症	レベルを1下げる	レベルを1下げる
Grade 3 の感染症 <sup>※2</sup>	レベルを1下げる	レベルを1下げる
CE 療法との因果関係がある <sup>※3</sup> Grade 3 の非血液毒性 (悪心、嘔吐、低ナトリウム血症 <sup>※4</sup> 、食欲不振、 クレアチニン増加は除く)	レベルを1下げる	レベルを1下げる

※1: ただし、7日以内に再評価を行い白血球減少が Grade 3 以下に回復している場合には、次コースの減量を行わない。

※2: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染

※3: 因果関係が possible、probable、definite のいずれか

※4: Grade 4 の低ナトリウム血症が生じてもカルボプラチンおよびエトポシドの減量はしない

**4) コース内休止、スキップの規準**

投与開始規準を満たして各コースの投与を開始した後、以下のコース内休止規準のいずれかに該当する場合には day 2、day 3 のエトポシドの投与を休止する。

- 発熱  $\geq$  Grade 1 (38.0°C 以上)
- 活動性の感染<sup>※1</sup>がある。

活動性の感染<sup>※1</sup>: 内服も含め抗生剤の投与が必要と考えられる、気管支感染、肺感染、  
上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染

休止分のエトポシドは、day 7 までであればコース開始規準をすべて満たすことを確認の上、投与を再開してもよいが、day 8 以降には投与しない。すなわち、各コースで day 7 までに投与できなかった場合は、残りのエトポシドの投与をスキップする。上記、休止、スキップした場合でも、次コースのエトポシド投与は、投与開始規準を満たした場合、前コースの day 1 より数えて(3 週後の) day 22 から開始する。

## 6.3.2. B群:CI療法群の治療変更規準

### 1)コース開始規準

下記の①～②をすべて満たすことを確認の上、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。コース開始予定日を day 1 として day 22 までにコース開始できなかった場合はプロトコル治療を中止する。なお、「コース開始規準」は第1コース開始時には適用しない。

- ① コース開始予定日または前日の最新の検査値で以下のすべてを満たす。
  - i) 好中球数 Grade 0-1 (Grade 1: 好中球数 < 2000-1500 /mm<sup>3</sup>)
  - ii) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>
  - iii) AST Grade 0-1 (Grade 1: AST > 30-90 U/L)
  - iv) ALT Grade 0-1 (Grade 1: (男性)AST > 42-126 U/L、(女性)AST > 23-69 U/L)
  - v) 総ビリルビン  $\leq 2.0$  mg/dL
  - vi) 血清クレアチニン  $\leq 1.5$  mg/dL
- ② コース開始予定日に以下のすべてを満たす。
  - i) 解熱剤を使用していない。
  - ii) 38.0°C以上の発熱がない(腋窩温を用いる)。
  - iii) Grade 1 以上の下痢がない。
  - iv) 活動性の感染<sup>\*1</sup>がない。  
活動性の感染<sup>\*1</sup>: 内服も含め抗生剤の投与が必要と考えられる、気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染
  - v) 食欲不振、悪心、嘔吐、疲労がすべて Grade 2 以下である。
  - vi) 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 day 1 の投与開始まで 24 時間以上空いている。
  - vii) Performance status(PS)が ECOG の規準で 0~2 である(PS は必ず診療録に記載すること)。

### 2)用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法
カルボプラチン	レベル 0(全量)	AUC4(day 1) div
イリノテカン	レベル 0(全量)	50 mg/m <sup>2</sup> (day 1、8) div
	レベル-1(マイナス 1)	40 mg/m <sup>2</sup> (day 1、8) div

### 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、下記規準に従って次コースの用量の減量を行う。減量したコースで毒性が軽度であった場合でも、その後のコースでの再増量は行わない。減量すべき薬剤のレベルが存在しない場合はプロトコール治療を中止する。

#### 第2コース以降の減量規準

前コースの毒性	カルボプラチン	イリノテカン
G-CSF 使用に関係なく Grade 4 の白血球減少 (白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ ) <sup>※1</sup>	減量しない	レベルを1下げる
Grade 4 の血小板数減少 (血小板数 $< 2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ )	減量しない	レベルを1下げる
Grade 3 の発熱性好中球減少症	減量しない	レベルを1下げる
Grade 3 の感染症 <sup>※2</sup>	減量しない	レベルを1下げる
CI 療法との因果関係がある <sup>※3</sup> Grade 3 の非血液毒性 (悪心、嘔吐、低ナトリウム血症 <sup>※4</sup> 、食欲不振、 クレアチニン増加は除く)	減量しない	レベルを1下げる

※1: ただし、7日以内に再評価を行い白血球減少が Grade 3 以下に回復している場合には、次コースの減量を行わない。

※2: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染

※3: 因果関係が possible、probable、definite のいずれか

※4: Grade 4 の低ナトリウム血症が生じてもカルボプラチンおよびイリノテカンの減量はしない

### 4) day 8 の投与規準

以下の①～②をすべて満たすことを確認の上、イリノテカンの day 8 の投与を行う。

投与規準を満たさない場合は day 8 の投与をスキップする。スキップした場合でも、次コースのイリノテカン投与は、投与開始規準を満たした場合、前コースの day 1 より数えて(3週後の) day 22 から開始する。

- ① 開始予定日または投与予定日前日の最新の検査値で以下のすべてを満たす。
  - i) 好中球数 Grade 0-1 (Grade 1: 好中球数  $< 2000-1500 / \text{mm}^3$ )
  - ii) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ② 投与予定日に以下のすべてを満たす。
  - i) 解熱剤を使用していない。
  - ii) 38.0°C以上の発熱がない(腋窩温を用いる)。
  - iii) Grade 1 以上の下痢がない。
  - iv) 活動性の感染<sup>※1</sup>がない。  
活動性の感染<sup>※1</sup>: 内服も含め抗生剤の投与が必要と考えられる、気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染
  - v) 食欲不振、悪心、嘔吐、疲労がすべて Grade 2 以下である
  - vi) Performance status (PS) が ECOG の規準で 0~2 である (PS は必ず診療録に記載すること)。

#### 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、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 下川 恒生、三角 祐生

横浜市立市民病院 呼吸器内科

〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

TEL:

FAX:

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

#### 1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス(HBV)の急激な増殖(再活性化: reactivation)が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、「B 型肝炎治療ガイドライン 第3版(日本肝臓学会)」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

#### ①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。

なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「B 型肝炎治療ガイドライン 第3版(日本肝臓学会)」に従い、必ず測定する。

#### ②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

##### ・ 使用薬剤:

- エンテカビル(ブリストル・マイヤーズ:パラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(グラクソ・スミスクライン:テノゼット錠 300 mg)
- テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(ギリアド:ペムリディ錠 25 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始1週間以上前(できるだけ早い時点)から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も12か月間以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了12か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。

※1 核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)中止の必要条件:以下をすべて満たす

1. 核酸アナログ投与開始後2年以上経過している
2. HBV-DNA 定量が検出感度以下である
3. HBe 抗原が陰性化している

※2 患者背景の必要条件:以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度に見られ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B 型肝炎治療ガイドライン 第3版(日本肝臓学会)より改変して転載)

#### エンテカビル

- ・ 用法:空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に服用する。
- ・ 用量:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を1日に1回
30 以上 50 未満	0.5 mg を2日に1回
10 以上 30 未満	0.5 mg を3日に1回
10 未満	0.5 mg を7日に1回

##### ・ 高齢者への投与

本剤は主に腎から排泄されるが、高齢者では若年者よりも腎機能が低下していることが多いため、患者の腎機能を定期的に観察しながら投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。

##### ・ 副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛

(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST 上昇(3.7%)、ALT 上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アミラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

#### テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

- **用法:**1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量:**

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3~4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回 <sup>注)</sup> または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 注)血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

- **投与上の注意:**

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- **副作用(全グレードの発現割合):**

肝機能検査値異常(AST、ALT 及び  $\gamma$ -GTP 増加等)7 例(4.9%)、クレアチニン増加 4 例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各 3 例(2.1%)、腹痛 2 例(1.4%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、膵炎

#### テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

- **用法:**1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量:**

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
15 以上	25 mg を 1 日に 1 回
15 未満	投与中止を考慮

- **投与上の注意:**

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- **副作用(全グレードの発現割合):**

悪心および腹部膨満、頭痛、疲労(1%以上)、消化不良および下痢、放屁、上腹部痛、便秘、ALT 増加、関節痛、浮動性めまい、不眠症、そう痒症、発疹(0.5%以上 1%未満)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

#### ③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

##### 核酸アナログ投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL(1.3 log IU/mL)未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

##### 核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも1年間は4週毎にHBV-DNA定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。その後の経過観察については肝臓専門医にコンサルトの上、決定する。

## 2) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA定量」を行う。HBV-DNA定量は、リアルタイムPCR法により実施する。

### i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第3版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

#### ① 支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

#### ② モニタリング: HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

### ii) 化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上になった時点で核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン第3版(日本肝臓学会)」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量または高感度 HBs 抗原によるモニタリングを推奨している。

#### ① モニタリング: HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも12か月後までは、4-12週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン第3版(日本肝臓学会)」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上であることを確認した上で核酸アナログを投与する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

#### ② 再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2) の i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

## 6.4.2. 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) 好中球減少時の発熱に対する対処

#### ① 発熱性好中球減少症(FN)発症時の評価

- 好中球数が 500/mm<sup>3</sup> 未満、または 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で 48 時間以内に 500/mm<sup>3</sup> 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38.0°C 以上)の場合、速やかに重症度リスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- 重症度リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリング

システム※1を参考にして行う。

- c) 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に2セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から1セットと末梢静脈から1セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部X線検査を行う。
- d) 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に120分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を72時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、パチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。
- ② 抗菌薬の使用
- a) 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有するβラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。
- b) 抗菌薬開始3-4日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- c) 高リスク患者で、4-7日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- d) 好中球数 $100/\text{mm}^3$ 以下が7日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- ③ G-CSFの治療的投与
- FN発生時のG-CSFの治療的投与については、「6.4.5.3)G-CSFの治療的投与」を参照すること

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム  
(発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印3項のうち1項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60歳未満	2

スコアの合計は最大26点。21点以上を低リスク、20点以下を高リスクとする

※2 本試験では20歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16歳未満には適用しない」を削除した。

## 2) 悪心、嘔吐

悪心・嘔吐に関しては、日本癌治療学会編:制吐薬適正使用ガイドライン<sup>40)</sup>に従い積極的に制吐剤を投与すると共に、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。

## 3) 貧血、血小板数減少

貧血(ヘモグロビン $8.0\text{ g/dL}$ 以下)、血小板数減少(血小板数 $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下)を認めた場合は適宜輸血を行う。

#### 4)下痢

B 群(CI 療法群)では重篤な下痢が発生する可能性があり、発熱性好中球減少を合併すると極めて危険である。患者に対して、毒性およびその対処に関する十分な情報提供を行い、特に好中球が最も減少している時期(day14 前後)に体調が変化した際には体温を測定して発熱があった場合に下痢を伴っていれば直ちに医師または看護師へ連絡するよう指導する。非ステロイド性抗炎症薬によって発熱が顕性化しないことがあるため、不要な抗炎症薬の投与は行わない。

①イリノテカンによる下痢が発生した場合は以下の支持療法を推奨する。

- i) 高用量塩酸ロペラミド療法
  - ・ 下痢の兆候が認められてから、塩酸ロペラミドの服用を開始
  - ・ 初回 4 mg、その後 2 mg/2 時間で投与(夜間は 4 mg/4 時間)
  - ・ 12 時間以上水様便が出現しなくなるまで投与する
  - ・ 48 時間以上の投与は行わない

②下痢の予防として以下の i)、ii)の支持療法を行ってもよい。ただし、以下の支持療法は必ずしも確立された支持療法ではなく、行うかどうかについては施設の方針に従う。

- i) 半夏瀉心湯の予防投与  
イリノテカン投与 3 日前から半夏瀉心湯 7.5 g 分 3 を毎食前に服用させ、化学療法中継続する。

- ii) 経口アルカリ化と排便コントロール<sup>※1</sup>

塩酸イリノテカン投与前日より 4 日間、以下を服用させる。

- ・ 炭酸水素ナトリウム 1.8 g 分 3 食後
- ・ 酸化マグネシウム 2.0 g 分 3 食後
- ・ 経口 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤 1T 分 1 朝
- ・ メクロプラミド 3T 分 3
- ・ ウルソデオキシコール 300 mg 分 3
- ・ アルカリ飲料水(アルカリイオン水整水器で作った水)の飲用 1 L/day

※1 経口アルカリ化と排便コントロールを行う患者は以下のすべてを満たすこと。

- ・ 経口摂取可能
- ・ 毎日の排便あり
- ・ 各薬剤に対し禁忌なし
- ・ 心不全・腎機能障害なし
- ・ 疼痛コントロール可能
- ・ 間質性肺炎がない

#### 6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

高血圧、糖尿病などの合併症に対する治療薬、疼痛に対するモルヒネなどの対症療法薬の併用は行ってよい。

また、骨転移に対する除痛目的の緩和放射線療法の併用は、四肢に限り、化学療法 1 コース目において行ってよい。ただし、放射線療法を行った部位の評価は不能とし、線量は 30 Gy 以下とする。

#### 6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は、放射線療法(四肢の骨転移に対する除痛目的の放射線療法は除く)、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法などの肺がんに対する併用療法は行わない。

#### 6.4.5. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)

※本試験では G-CSF のバイオ後発品(バイオシミラー)の使用を許容する。

##### 1)G-CSF の一次予防的投与<sup>※</sup>

※一次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症が生じる前から、これらを予防する目的で G-CSF を投与すること。

両群の FN 発症リスクは 10%未満であるため、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」に従い、G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。高齢者であるという理由だけで G-CSF の一次予防を行うのは避けるべきであるが、「65 歳以上の高齢者」は FN が重篤化するリスク因子であるため、年齢以外の FN のリスク因子<sup>※</sup>を勘案しながら、担当医の判断により FN のリスクが

高いと考えられる場合には G-CSF の一次予防的投与が許容される。

- ※ 【FN 発症頻度を高めるリスク】: ①患者年齢 65 歳以上、②前治療として化学療法や放射線療法を有する、③好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤を有する、④FN 発症前に以下の合併症がある 1) 好中球減少症、2) 感染症や開放創がある、3) 直近に手術療法を受けた、⑤Performance Status が悪い、⑥腎機能の低下、⑦肝機能障害特に高ビリルビン血症。
- ※ 【FN 発症時に重篤化する高リスク】: ①難治性のがん、②慢性閉塞性肺疾患や臓器障害を有する患者、③高齢者、④急性骨髄性白血病の寛解導入療法や造血幹細胞移植の前処置治療を受ける患者、⑤化学療法により ANC が  $100/\mu\text{L}$  以下のより重度な好中球減少が 7 日間以上持続するか重篤な合併症を有する患者(重篤な合併症には低血圧、食事摂取が困難な口腔粘膜の炎症や重篤な下痢による消化管粘膜障害、神経症状、低酸素血症を伴う肺浸潤や慢性肺疾患、肝機能障害(正常値の 5 倍を超える高トランスアミナーゼ血症)、腎機能障害(クレアチニンクリアランス  $< 30 \text{ mL/min}$ )が含まれる)。

なお、がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内にペグフィルグラスチムを投与した場合の安全性は確立していないため、day 8 に薬剤を投与する B 群では、ペグフィルグラスチムの一次予防的投与は行わない。

表 6.4.5. G-CSF の一次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。

薬剤	・ペグフィルグラスチム(A 群のみ) ・フィルグラスチム ・ナルトグラスチム ・レノグラスチム
開始時期	がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降
使用量 使用法	・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、 $3.6 \text{ mg}$ を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与(A 群のみ) ・フィルグラスチム: $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム: $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム: $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期 (ペグフィルグラスチム以外)	・好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬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、使用薬剤を中止または減量する。

## 2) G-CSF の二次予防的投与\*

※二次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症がいったん生じた後に、再びこれらが生じることを予防する目的で G-CSF を投与すること。

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコール逸脱とはしない。

ただし、がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内にペグフィルグラスチムを投与した場合の安全性は確立していないため、day 8 に薬剤を投与する B 群では、ペグフィルグラスチムの二次予防的投与は行わない。

G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。

薬剤	・ペグフィルグラスチム(A 群のみ) ・フィルグラスチム ・ナルトグラスチム ・レノグラスチム
開始時期	・ペグフィルグラスチム(A 群のみ) がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム

	好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与(A 群のみ)</li> <li>・フィルグラスチム: 50 µg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 µg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
中止時期 (ペグフィル グラスチム 以外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup>以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup>以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬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、使用薬剤を中止または減量する。</li> </ul>

### 3) G-CSF の治療的投与

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。ただし、肺炎、臓器障害などの重篤化する危険因子を有する患者において適宜投与時期を検討することは妥当である。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数 1,000/mm<sup>3</sup>未満で発熱(原則として 38.0°C以上)がみられた時点</li> <li>・好中球数 500/mm<sup>3</sup>未満が観察された時点</li> </ul>
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フィルグラスチム: 50 µg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 µg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup>以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup>以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬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、使用薬剤を中止または減量する。</li> </ul>

## 6.5. 後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。クロスオーバーも許容する(例: CE 療法後の再発に対する CI 療法)。PCI は認めない。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、研究責任医師、研究分担医師を通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と研究責任医師、研究分担医師の合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーティングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

なお、主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

## 7. 予期される有害事象

### 7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

#### 7.1.1. 薬剤で予期される薬物有害反応

プロトコール治療およびプロトコールで規定された検査で用いる薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

薬剤添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の検索ページより入手できる。

医療用医薬品 情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

#### 7.1.2. 化学療法により予期される有害反応

#### 7.1.3. 標準治療群(A群)において予期される有害反応

表 7.1.3. JCOG9702 の CE 療法に認められた有害事象 (n=110)<sup>19)</sup>

検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3+4	%Grade 4
白血球	1	5	45	46	13	54	12
好中球	1	0	5	46	58	95	53
貧血	11	9	58	32	–	29	–
血小板	11	20	18	29	32	56	29
悪心・嘔吐	44	40	24	2	–	2	–
下痢	92	8	9	1	0	1	0
総ビリルビン	79	–	31	0	0	0	0
AST	51	47	9	3	0	3	0
ALT	59	40	9	2	0	2	0
クレアチニン	98	10	2	0	0	0	0
低 Na 血症	43	38	11	7	11	16	10
低酸素血症	42	39	21	7	1	10	1
発熱	80	15	15	0	0	0	0
感染	75	12	15	5	3	7	3
出血	101	8	1	0	0	0	0
末梢神経障害	107	2	1	0	–	0	–
脱毛	21	67	22	–	–	–	–

#### 7.1.4. 試験治療群(B群)において予期される有害反応

表 7.1.4.a 高齢者 SCLC に対する CI 療法(6 施設の feasibility study)に認められた有害事象

有害事象	feasibility study (n=10)						
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3+4	%Grade 4
白血球	1	3	3	3	0	30	0
好中球	2	0	2	6	0	60	0
貧血	1	3	5	1	0	10	0
血小板	3	3	2	2	0	20	0
悪心・嘔吐	5	3	2	0	0	0	0
下痢	4	3	3	0	0	0	0
便秘	2	7	1	0	0	0	0
総ビリルビン	7	3	0	0	0	0	0
AST	6	3	1	0	0	0	0
ALT	7	3	0	0	0	0	0
クレアチニン	7	3	0	0	0	0	0
低 Na 血症	9	0	0	0	1	10	10
発熱	5	5	0	0	0	0	0
感染	8	1	0	1	0	10	0
脱毛	9	1	0	0	0	0	0
皮疹	8	2	0	0	0	0	0

表 7.1.4.b 高齢者 SCLC に対する CI 療法(TORG0604(第I相<sup>31)</sup>)に認められた有害事象

TORG0604 (n=12)							
有害事象	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	%Grade 3+4	%Grade4
白血球	3	4	4	1	0	8	0
好中球	3	0	4	4	1	42	8
貧血	3	3	5	1	0	8	0
血小板	5	5	0	0	2	17	17
悪心・嘔吐	4	6	1	1	0	8	0
下痢	4	7	1	0	0	0	0
便秘	8	4	0	0	0	0	0
総ビリルビン	11	1	0	0	0	0	0
AST	10	2	0	0	0	0	0
ALT	9	2	1	0	0	0	0
クレアチニン	11	1	0	0	0	0	0
肺臓炎	11	0	0	1	0	8	0
脱毛	7	4	1	0	0	0	0

### 7.1.5. その他

気管支肺出血(頻度不明)

## 7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。なお、CTCAE v4.0-JCOGのうち、臨床検査値の施設基準値で Grade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/doctor/tool/kijun.html>)を参照すること。

### 7.2.1. 有害事象の grading

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する(nearest match)。複数の Grade の定義に同程度に該当し、いずれかに決めがたい時は、より高い Grade に grading する(highest grade)。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死亡の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade は診療録にも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

### 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、unrelated”の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.2.2.参照)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象と緊急報告」で規定する緊急報告義務のある重篤な有害事象に該当する場合には、「10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師に報告する。

表 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 登録までに行う項目(登録前であれば時期を問わない)

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体<sup>\*</sup>、HBc 抗体<sup>\*</sup>

※HBs 抗原陽性の場合、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。また、HBc 抗体、HBs 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合、治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1.参照)。

#### 8.1.2. 登録前 28 日以内に行う項目(4 週間前の、登録日と同一曜日までを含む)

- 1) 脳造影 CT<sup>\*1</sup>(スライス厚 5 mm 以下)または脳造影 MRI<sup>\*2</sup>
- 2) 胸部造影 CT<sup>\*1</sup>(スライス厚 5 mm 以下)、胸部単純レントゲン写真(2 方向)
- 3) 上腹部造影 CT<sup>\*1</sup>(スライス厚 5 mm 以下)または腹部超音波検査
- 4) 骨シンチまたは PET

※1 造影剤アレルギー、腎機能障害を有する場合は単純 CT を許容する。

※2 造影剤アレルギー、腎機能障害を有する場合は単純 MRI を許容する。

#### 8.1.3. 登録前 14 日以内に行う項目(2 週間前の、登録日と同一曜日までを含む)

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 2) 理学所見
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、LDH、ALP、CRP、FBS(空腹時血糖)、ナトリウム、カリウム、カルシウム
- 5) クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault 式による推定値。推定値が 50 mL/min 未満の場合には実測値を測定すること)
- 6) 腫瘍マーカー:CEA、NSE、proGRP
- 7) SpO<sub>2</sub>(SpO<sub>2</sub>が 92%未満の場合には PaO<sub>2</sub>を測定すること)
- 8) 安静時 12 誘導心電図

### 8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

#### 8.2.1. 週 1 回評価する安全性評価項目(CTCAE v4.0-JCOG で記載)

以下の 1)~3)の検査または評価は週 1 回以上行う。更に下記の全ての項目を抗がん剤投与予定日または前日に必ず検査、評価する。ただし、治療完了または中止したいずれの場合でも、最終コースの開始日を day 1 として day 21 までは、同様に週 1 回以上の検査、評価を行う。

- 1) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG で記載)
  - ・一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労
  - ・皮膚および皮下組織障害:脱毛症、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰
  - ・胃腸障害:便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
  - ・代謝および栄養障害:食欲不振、脱水
  - ・感染症および寄生虫症:胆道感染、胆嚢感染、気管支感染、肺感染、咽頭炎、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎、縦隔感染、胸膜感染
  - ・血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
  - ・神経系障害:嗅神経障害、神経痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害:呼吸困難、低酸素症、肺臓炎
  - ・血管障害:静脈炎
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(桿状球数+分節球数)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム

**8.2.2. コース毎に評価する安全性評価項目**

- 1) 全身状態: 体重、PS (ECOG)
- 2) 血液生化学: CRP
- 3) SpO<sub>2</sub>
- 4) 胸部単純レントゲン写真 (正面)

**8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目**

- 1) 呼吸困難が見られた場合
  - 動脈血液ガス: PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>
  - 胸部単純レントゲン写真
- 2) 動悸、不整脈が見られた場合
  - 安静時 12 誘導心電図

**8.2.4. 有効性評価項目**

プロトコール治療中は 2 コース目の day 9-21、4 コース目の day 9-21 にベースライン評価と同じ方法で以下の検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。

ただし、4 コース目の day 9-21 に行う評価で、総合効果がはじめて CR または PR と判定された場合、4 コース目の検査日を day 1 として day 29-41 に腫瘍縮小効果を再評価する。

最良総合効果による奏効割合を正確に評価するため、最良総合効果が確定していない患者については、プロトコール治療中止後も、後治療を開始した場合を除き、可能な限り上記の時期に有効性の評価を行う。

- 1) 胸部造影 CT<sup>※1</sup> (スライス厚 5 mm 以下)
- 2) 上腹部造影 CT<sup>※1</sup> (登録前検査で病変が見られた場合のみ行う。スライス厚 5 mm 以下。)
- 3) 脳造影 CT<sup>※1</sup> または脳造影 MRI<sup>※2</sup> (登録前検査で病変が見られた場合のみ。CT スライス厚 5 mm 以下。)
- 4) 骨シンチまたは PET (増悪が疑われる場合のみ)

※1 造影剤アレルギー、腎機能障害を有する場合は単純 CT を許容する。

※2 造影剤アレルギー、腎機能障害を有する場合は単純 MRI を許容する。

**8.3. 治療終了後の検査と評価項目****8.3.1. 治療終了後の安全性評価**

プロトコール治療終了後は、以下のタイミングで評価を行う。

治療終了～治療終了後 1 年間:	1 か月に 1 回
治療終了後 2 年目:	3 か月に 1 回
治療終了後 3 年目以降:	6 か月に 1 回

**評価項目**

- 1) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム
- 3) 胸部単純レントゲン
- 4) 理学所見

**8.3.2. 治療終了後の有効性評価**

プロトコール治療終了後 1 年間は月 1 回、2 年目は 3 か月に 1 回、3 年目以降は 6 か月に 1 回の診察を行う。症状の悪化または臨床検査値の異常から増悪・再発が疑われた場合は、原則として増悪が疑われる部位の画像検査を速やかに行い、可能な限り増悪を画像所見として確認することとする。臨床的に増悪し、画像検査が行えなかった場合はそのことを記録用紙に記載する。さらに追跡期間中は下記 1)～5) の評価も行う。

**評価項目**

- 1) 後治療の有無
- 2) 後治療を行った場合は、治療方法、開始日、後治療開始時の PS
- 3) 死亡日または最終生存確認日
- 4) 二次がんの有無
- 5) 死亡の場合はその死因

## 8.4. スタディカレンダー

	登録前	化学療法 1-4 コース		化学療法終了時	追跡期間中		
		コース開始前	コース中		終了後1年間	終了後2年目	終了後3年目以降
身体所見							
身長	○ <sup>14</sup>						
体重	○ <sup>14</sup>	○					
PS	○ <sup>14</sup>	○					
理学所見	○ <sup>14</sup>				○1 か月毎	○3 か月毎	○6 か月毎
臨床検査							
白血球, 好中球, ヘモグロビン, 血小板	○ <sup>14</sup>	○	◎		○1 か月毎	○3 か月毎	○6 か月毎
Alb, T-Bil, AST, ALT, Cr, Na, K, Ca	○ <sup>14</sup>	○	◎		○1 か月毎	○3 か月毎	○6 か月毎
CRP	○ <sup>14</sup>	○					
総蛋白, BUN, LDH, ALP, FBS	○ <sup>14</sup>						
CEA, NSE, ProGRP	○ <sup>14</sup>						
HBs 抗原, HBc 抗体 <sup>※3</sup> , HBs 抗体 <sup>※3</sup>	○ <sup>前</sup>						
SpO <sub>2</sub>	○ <sup>14</sup>	○					
安静時 12 誘導心電図	○ <sup>14</sup>						
胸部単純レントゲン	○ <sup>28</sup>	○			○1 か月毎	○3 か月毎	○6 か月毎
効果判定							
脳造影 CT または造影 MRI	○ <sup>28</sup>		●		△	△	△
胸部造影 CT	○ <sup>28</sup>		■		△	△	△
上腹部造影 CT または腹部 US	○ <sup>28</sup>		●		△	△	△
骨シンチまたは PET	○ <sup>28</sup>		△		△	△	△
毒性評価							
自覚症状チェック		○	◎				
SS 評価	○ <sup>※1</sup>		○ <sup>※1</sup>				
他覚症状チェック		○	◎				
記録用紙提出							
治療前報告用紙		□					
経過記録用紙			□				
腫瘍縮小効果報告用紙			□				
SS 調査票	□ <sup>※1</sup>		□ <sup>※1</sup>				
治療終了報告用紙				□			
追跡調査用紙					□ 2 回/年 <sup>※2</sup>		

○<sup>前</sup>: 登録までに実施、○<sup>14</sup>: 登録前 14 日以内に実施、○<sup>28</sup>: 登録前 28 日以内に実施、○: 実施、◎: 1 週間に 1 回以上実施、

■: 2 コース目 day 9-21、4 コース目 day 9-21 に実施<sup>注)</sup>

●: 登録前検査で病変が見られた場合のみ 2 コース目 day 9-21、4 コース目 day 9-21 に実施<sup>注)</sup>

注: ただし、4 コース目の評価で総合効果をはじめて CR または PR と判定された場合には、4 コース目の検査日を day 1 として day 29-41 に再評価を行う。

△: 増悪・再発が疑われる場合に実施、▲: 登録前検査で病変が見られた場合のみ実施、□: 提出

※1: 登録時、治療開始 6 週後、9 週後に評価を実施し、調査票を SS 調査事務局[名古屋大学]へ送付する。

※2: 追跡調査は本試験の登録終了後 1.5 年まで実施するので、個々の患者の登録後 1.5 年以降も締め切り日に従って報告する。

※3: HBs 抗原陽性の場合、HBc 抗体、HBs 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。また、HBc 抗体、HBs 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合には治療開始前に HBV-DNA も測定する。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(Case Report Form: CRF)

#### 9.1.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- |                    |   |
|--------------------|---|
| 1) 治療前報告 1-3(青)    | — 登録後 2 週間以内                              |
| 2) 経過記録 1-6        | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内                   |
| 3) 治療終了報告(赤)       | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内                   |
| 4) 腫瘍縮小効果報告 1-3(緑) | — 効果判定後 2 週間以内                            |
| 5) 追跡調査(白・EDC)     | — 追跡調査用紙に記載された期限内<br>またはデータセンターより通知される期限内 |

#### 【JCOG】

- CRF は、紙 CRF または eCRF (Electronic Case Report Form) を用いる。
- 「1) 治療前報告～4) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- 「5) 追跡調査」は、紙 CRF を用いる場合はデータセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。JCOG Web Entry System を用いる場合、追跡調査のタイミングはデータセンターよりグループメーリングリストを通じて通知される。
- 「不適格例」(14.1.3.参照)の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の提出期限に従い提出する。不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査用紙は提出する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の提出は不要とする。

#### 【TORG】

- TORG ホームページ <http://www.torg.or.jp/> の会員用サイトより該当する CRF をダウンロードして利用する。

#### 9.1.2. CRF の保管

- 紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF は全てコピー、または電子媒体にして施設で保管する。この、CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。
- 【JCOG のみ】eCRF に入力されたデータは、データセンターにて半永久的に保管する。
- 【JCOG のみ】EDC (Electronic Data Capturing) を使用する場合は、施設でも CRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。

#### 9.1.3. CRF の送付方法

#### 【JCOG】

- スキャナーで電子化されたファイルのメール送信は許容しない。
- すべての紙 CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。FAX 送信は行わない。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設の診療録番号は用いないこと。

#### 【TORG】

- 登録適格性確認票、有害事象急送報告を除き、すべての CRF は郵送にて TORG 事務局へ送付する。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付の際には患者登録番号を用いる。

#### 9.1.4. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。 CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 10. 疾病等(有害事象)報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師(研究代表者)に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト<sup>1)</sup>、JCOG ウェブサイト<sup>2)</sup>にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、プロトコール治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

2) <http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html>

### 10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

#### 1) 死亡

- ① 登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコール治療との因果関係の有無は問わない)
- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

#### 2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

#### 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長<sup>※1</sup>が必要とされる疾病等のうち予期されないもの<sup>※2</sup>

- ① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長<sup>※1</sup>が必要となるもの(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長<sup>※1</sup>が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)(表 10.1.の事象を除く)

※1 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- ・ その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

※2 「予期されない」とは「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

#### 4) 障害、5) 障害につながるおそれのある疾病等のうち予期されないもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、あるいは、そのおそれのあるもの

**6)1)から5)に準じて重篤である疾病等のうち予期されないもの**  
**7)後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの**

表 10.1. 報告対象外とする有害事象

SOC※(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	アルカリフォスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、CPK 増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
腎および尿路障害	慢性腎臓病
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

## 10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

### 10.2.1. 緊急報告

10.1. で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコール治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

#### 1)10.1. 1)、2)に定めた死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

##### 一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に JCOG「JCOG 有害事象報告書(施設用)」/TORG「疾病等報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて連絡する。

##### 二次報告:

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を JCOG「JCOG 有害事象報告書(施設用)」/TORG「疾病等報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

#### 2)10.1. 3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態(10.1. 4)~7))と判断される有害のうち予期されないもの

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を JCOG「JCOG 有害事象報告書(施設用)」/TORG「疾病等報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

#### 3)追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は JCOG「JCOG 有害事象報告書(施設用)」/TORG「疾病等報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告する。

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	初回: 10 日以内 追加: 随時	一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時			
なし	＜治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ＞					
	報告不要	初回: 10 日以内 追加: 随時	一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時			

\* 10.1.1に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等、6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等、

7)後世代における先天性の疾患または異常

※「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

### 10.2.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

## 10.3. 研究代表医師/研究事務局の責務

### 10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究責任医師から報告を受けた JCOG 研究事務局および TORG 事務局を通じて報告を受けた研究事務局は、研究代表医師、JCOG グループ代表者、TORG 代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンター/TORG 事務局と全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(電子メール)による連絡も行う。

### 10.3.2. JCOG 運営事務局/TORG 事務局、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

JCOG 参加施設は JCOG 運営事務局に、TORG 参加施設は TORG 事務局にそれぞれ送付すること。

#### 1) 研究代表医師/研究事務局から JCOG 運営事務局/TORG 事務局への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.2.1. 1)～2)に定めた有害事象に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)/TORG 事務局に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書(施設用)」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に、研究事務局/研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した JCOG「JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)」/TORG「疾病等報告書」を添える。10.2.1. 1)～2)の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

#### 2) 認定臨床研究審査委員会への報告

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)/TORG 事務局は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師/研究事務局に再検討を求める。研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局あるいは TORG 事務局の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師/研究事務局は JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

なお、研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ。ただし、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

**報告対象と報告期限**

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

**3) 厚生労働大臣への報告**

未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験の研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコル治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛での「疾病等報告書」を作成の上、JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する(「10.5. 効果・安全性評価委員会の対応」参照)。

**報告対象と報告期限**

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一情報管理課(trk-shippeitohokoku@pmda.go.jp)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

**4) 追加報告**

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を JCOG「JCOG 有害事象報告書(施設用)」/TORG「疾病等報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に追記し、速やかに JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)/TORG 事務局に電子メールで連絡する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

**10.3.3. 施設の研究者への通知**

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。

なお、認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表医師/研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

**10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討**

定期モニタリングに際し、研究代表医師/研究事務局は、JCOG データセンター/TORG 事務局が作成するモニタリングレポートでの有害事象を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。また、報告された有害事象が定期モニタリングレポートにすべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に記載する。

**10.3.5. 試験中止など重大な判断を要する場合の手順**

試験の中止など重大な判断を要する場合は研究代表医師/研究事務局/JCOG グループ代表者および TORG のグループ代表者で協議を行い、合意のもとで最終判断を行う。

**10.4. 参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応**

本試験の参加施設の研究責任医師は、研究代表医師/研究事務局の指示に従って、当該有害事象が認定臨床研究審査委員会への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

**10.5. 効果・安全性評価委員会の対応**

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)/TORG 事務局は、10.3.2.の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、同手順に従って因果関係や予期性の有無により認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣への報告を行う。

また、研究代表医師や JCOG 運営事務局は報告された有害事象の内容により、JCOG 効果・安全性評価委員会の意見を聴くことができる。審査依頼が出された場合には、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

なお、提出された情報(JCOG 有害事象報告書(施設用)、JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)、疾病等報告書等)は、JCOG 運営事務局あるいは TORG 事務局にて半永久的に保管する。

報告対象、報告先、研究責任医師/研究事務局が有害事象の発生を知ってからの報告期限は 10.3.2.に記載のとおり。

## 11.効果判定とエンドポイントの定義(RECISTv1.1 対応)

### 11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—:Revised RECIST guideline(version 1.1)」<sup>41)</sup>に従った以下の手順により行う。RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD(Progressive Disease:進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコール治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定によらず臨床的判断によってプロトコール治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコール治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の3点の理由による。

一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断に依らない臨床的・総合的な判断により担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコール治療中止の規準」に従って、プロトコール治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定どおりに行われないため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにすることになるため(informative censoring)統計学的に正しくない。

なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪(unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度 of 非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。

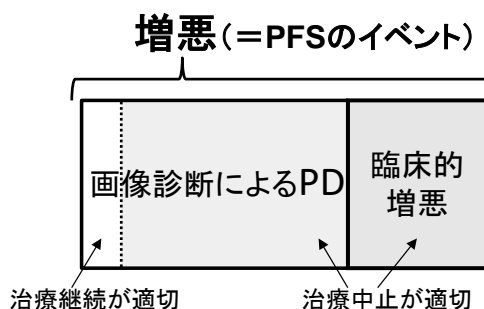


図 11.1. 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

### 11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、脳造影 CT または脳造影 MRI(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT(脳は MRI も可)の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

ベースライン評価に含める病変は、ベースライン評価および観察期間を通じて同一の評価法かつ同一の技術で行われた画像診断に基づく評価が可能な病変でなければならない。追跡する病変が、画像評価はできないが臨床的評価はできるという場合を除いて、常に臨床的評価ではなく画像診断に基づく評価を行わなければならない。

### 11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) スライス厚 5 mm 以下の造影 CT(脳は MRI も可)にて最大径 10 mm 以上のリンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
- 2) スライス厚 5 mm 以下の造影 CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変(短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

### 11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

ベースライン評価で認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

腫瘍径は「mm(ミリメートル)」で記録し、小数点以下の計測値の場合は小数第二位を四捨五入して小数第一位とする(例:計測値が 25.252 mm の時は 25.3 mm とする)。

※1 「臓器」の数え方

- 1) 左右のある臓器(肺・腎など)は左右合わせて 1 臓器とする
- 2) 部位によらず全てのリンパ節は 1 臓器とする
- 3) 原発巣とリンパ節が一塊となって区別できない場合は、原発巣に含める(原発巣と一塊となったリンパ節はリンパ節病変としない)

※2 化学療法 1 コース目で緩和放射線療法を行う四肢の骨転移病変(6.4.3.参照)は、測定可能病変であっても標的病変とはせず、非標的病変とする。

### 11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として病変の部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前報告」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい(例:複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

### 11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

本試験では、以下の時期に効果判定を行い、「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失<sup>※1</sup>または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。

有効性の評価は、頻度を密にすることで有効性評価に影響を及ぼす可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。規定された時期以外に行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、総合効果における CR/PR/SD の効果判定には用いない。

効果判定時期: 2 コース目の day 9-21、4 コース目の day 9-21

ただし、4 コース目の day 9-21 に行う評価で、総合効果がはじめて CR または PR と判定された場合、

4コース目の検査日を day 1 として day 29-41 に腫瘍縮小効果を再評価する。最良総合効果による奏効割合を正確に評価するため、最良総合効果が確定していない患者については、プロトコール治療中止後も、後治療を開始した場合を除き、可能な限り上記の時期に有効性の評価を行う。

非標的病変の消失<sup>※1</sup>:ここでの「消失」は、リンパ節病変の場合、「正常化」に相当する。リンパ節病変の正常化とはすべてのリンパ節病変の短径が 10 mm 未満になることである。

#### 11.1.6. 標的病変の効果判定規準

##### •CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。つまり、CR と PD の両方を満たした場合は CR とする(10 mm 未満のリンパ節病変のみ残存した場合に、径和が 20%以上増加かつ絶対値でも 5 mm 以上増加することがあり得るが、その場合も CR とする)。

##### •PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

##### •PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

##### •SD(Stable Disease):安定

PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

##### •評価の欠損あり:Not all Evaluated(NE)

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT(脳は MRI も可)のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。

※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

#### 11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

##### •CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。

##### •Non-CR/non-PD:非 CR/非 PD

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)。

##### •PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合:標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場

合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の新病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

・**評価の欠損あり: Not all Evaluated (NE)**

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

11.1.8. **新病変出現の有無**

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には「新病変」とはせず、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ベースラインの骨シンチもしくは FDG-PET にて陰性であった部位に骨シンチ陽性もしくは FDG-PET 陽性（減弱補正画面にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG の集積を認める）の病変が出現した場合は新病変の出現とする。

11.1.9. **総合効果 (Overall Response)**

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9. に従って「11.1.5.腫瘍縮小効果の判定」に定められたタイミングで判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。

表 11.1.9. 各時点での総合効果:

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価の欠損あり	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD(明らかな増悪)	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

11.1.10. **最良総合効果 (Best Overall Response)**

総合効果 (overall response) は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、すべての総合効果から以下の規準に従って最良総合効果 (Best Overall Response) を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NE の順に、より良好なものに区分する。

・**CR (Complete Response): 完全奏効**

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

・**PR (Partial Response): 部分奏効**

4 週(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果(CR または PR)が得られた場合。  
2 回目の PR 以上の総合効果が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。

• **SD (Stable Disease) : 安定**

最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始後 6 週後の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

• **PD (Progressive Disease) : 進行**

最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。

• **NE (Not Evaluable) : 評価不能**

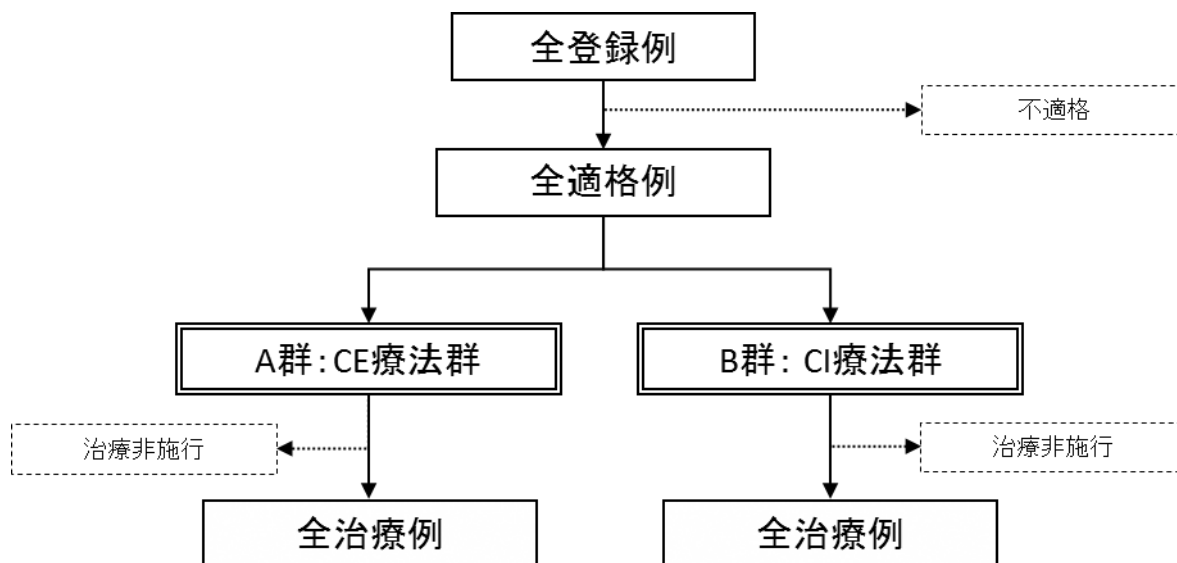
総合効果がすべて NE であった場合

表 11.1.10. 最良総合効果

2 コース目の総合効果	4 コース目の総合効果	最良総合効果
PR、CR のいずれか	SD	SD
PR、CR のいずれか	PD	PD
PR、CR のいずれか	NE	NE
SD	PD	PD
SD	SD	SD
SD	NE	NE
NE	NE	NE

## 11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。



### 11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

### 11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討により決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。研究責任医師、研究分担医師のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

### 11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

### 11.2.4. SS 調査対象例・SS 集計対象例

全登録例のうち、SS 調査の対象となった集団(下記参照。「15.3.1.調査対象」と同様。)を「SS 調査対象例」とする。また、これらのうち、登録時 SS 調査を行うことができた集団を「SS 集計対象例」とする。

- 登録時調査: 本試験実施施設からの参加患者すべて。
- 治療開始 6 週後、9 週後調査: 本試験実施施設から登録され、調査時点で生存している参加患者は、患者本人または患者家族が調査を拒否しないかぎり、すべてを SS 調査の対象とする。

## 11.3. エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		打ち切り日
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

### 11.3.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること)。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

### 11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪 progression」は、「11.1.9. 総合効果」における画像診断に基づくPD(進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

### 11.3.3. 奏効割合(奏効率)Response proportion(Response rate)

全適格例のうち、「11.1.10. 最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

### 11.3.4. 有害事象(有害反応)発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

臨床検査:白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症

一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労

皮膚および皮下組織障害:脱毛症

胃腸障害:下痢、悪心、嘔吐

代謝および栄養障害:食欲不振、脱水

感染症および寄生虫症:気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染

血液およびリンパ系障害:貧血、発熱性好中球減少症

呼吸器、胸郭および縦隔障害:呼吸困難、低酸素症

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長(10.1.1.3)参照)が必要となった場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

### 11.3.5. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

#### 1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.4.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される Grade 4 の非血液毒性※が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「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」

#### 2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

#### 3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

### 11.3.6. SS 評価

登録時 SS 調査を行うことができた患者(SS 集計対象例)を対象とし、登録時、治療開始 6 週間後、9 週間後における SS 評価を、以下の 7 項目に関して行う。

FACT-L の 7 項目それぞれの点数をもとに、Cella らにより報告された計算方法により、調査時点ごとに合計点数を算出する。Cella らによる合計点数算出方法を以下に示す<sup>42)</sup>。

まず、以下の 7 項目を合計する。ただし回答されていない項目は計算から除外する。

- 1) 4-「息切れする」の点数
- 2) 4-「体重が減っている」の点数
- 3) 4-「咳が出る」の点数
- 4) 4-「胸が締め付けられる感じがする」の点数
- 5) 「思考がはっきりしている」の点数
- 6) 「健康な食欲がある」の点数
- 7) 「呼吸は楽である」の点数

次に、7 項目の合計に 7 を乗じた後、回答された項目数で除することにより、合計点数を求める。

## 12.統計学的事項

統計解析に関する方法は以下に定める。なお、具体的な解析を実施する際に必要となる詳細な事項は、解析に先だって別途作成する統計解析計画書、エンドポイント定義を明示した文書等に定める。以下に定める統計解析に関する事項に実質的な変更が生じる場合には、「13.6. プロトコルの内容変更について」に定める方針に従う。なお、欠損値や異常データ等については「14.1. 定期モニタリング」により施設に問い合わせを行い、データの採否に関しては、「14.1.2. 適格性(適格・不適格)」及び「14.1.3. プロトコル逸脱・違反」に定める方針に従い、施設への問い合わせの結果に基づく研究事務局による検討を経て決定する。「11. 効果判定とエンドポイントの定義」並びに「12. 統計学的事項」の以下に定める、各エンドポイントの定義・解析方法で対処できない欠損値や異常データ等の取り扱いは、前述の統計解析計画書に定める。

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は主たる解析が最終解析となる。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(カルボプラチン+エトポシド併用療法)に対し、試験治療群である B 群(カルボプラチン+イリノテカン併用療法)が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性])を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、2 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療であるカルボプラチン+エトポシド併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる解析では有意水準片側 5%に対応する両側 90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的として両側 95%信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回った場合、試験治療であるカルボプラチン+イリノテカン併用療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療であるカルボプラチン+エトポシド併用療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の生存期間中央値を 11.0 か月と仮定し、B 群のそれが 3.5 か月上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 5 年、追跡 1.5 年、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法<sup>43)</sup>を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 183 例、両群計 366 例(必要イベント数 324 イベント)となる。なお、標準治療群の生存期間、検出力について想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は表 12.2.1 のようになる。

表 12.2.1. 両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数

生存期間中央値 (ハザード比)	検出力		
	75%	80%	85%
10.0 か月 vs. 13.5 か月 (0.741)	266(239)	304(274)	354(319)
11.0 か月 vs. 14.5 か月 (0.759)	318(282)	366(324)	426(377)
12.0 か月 vs. 15.5 か月 (0.774)	378(328)	434(377)	504(439)

※( )内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数:各群 185 例、両群計 370 例

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 1.5 年

なお、本試験の試験治療群の治療レジメンである CI 療法で過去に治療が行われた患者の報告は少ないため(表 2.3.2.b)、第 II 相部分で CI 療法の有効性と安全性を確認するために第 II/III 相デザインとしており、登録期間中に奏効割合をエンドポイントとした中間解析を実施する。その時点で必要な解析対象数は、閾値奏効割合を 45%、期待奏効割合を 65%、 $\alpha=0.10$ (片側)、 $\beta=0.10$  とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要症例数は 1 群 48 例となる。

#### <ver. 2.0 での追記事項>

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記載したとおり、検出力を 80%から 70%に、A 群の生存期間中央値を 11.0 か月から 10.5 か月に、登録期間を 5 年から 6 年に変更する。具体的には、「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の生存期間中央値を 10.5 か月と仮定し、B 群のそれが 3.5 か月上回るかどうかの優越性試験デザインとした場合、登録 6 年、追跡 1.5 年、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、両群計 250 例が必要になる。なお、標準治療群の生存期間、検出力について想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は表 12.2.2. のようになる。

表 12.2.2. 両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象

生存期間中央値 (ハザード比)	検出力			
	70%	75%	80%	85%
9.5 か月 vs. 13.0 か月 (0.731)	208(191)	238(218)	272(251)	316(292)
10.0 か月 vs. 13.5 か月 (0.741)	228(209)	262(239)	300(274)	348(319)
10.5 か月 vs. 14.0 か月 (0.750)	250(227)	286(260)	328(299)	382(347)
11.0 か月 vs. 14.5 か月 (0.759)	274(246)	312(282)	360(324)	418(377)
12.0 か月 vs. 15.5 か月 (0.774)	324(287)	370(328)	424(377)	494(439)

※( )内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 6 か月等を見込んで、を見込んで、以下のように設定した。

$\alpha=5\%$ (片側)、検出力 70%

予定登録期間: 6.5 年、追跡期間: 登録終了後 1.5 年

予定登録数: 各群 128 例、両群計 256 例

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 9 年となる。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

#### <ver. 2.2.0 での追記事項>

2019 年度前期モニタリングにおいて、イベントが予想より多く発生しており、追跡期間終了までに必要イベント数に達する可能性があることがわかった。最終解析は、追跡期間終了後に最終調査によりデータを確定した後に行う予定とするが、年 2 回実施される定期モニタリングにおいて必要イベント数(227 例)に到達していることが判明した場合には、追跡期間終了を待たずに最終解析を行うこととする。近年、進展型小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬を用いた新治療の有効性が示されており、免疫チェックポイント阻害薬を用いない本試験の結果ができる限り早期に公表されることは意義が大きいと考える。なお、追跡期間終了時点で必要イベント数が不足している場合には、これ以上の検出力の低下は許容できないと判断し追跡期間を延長する。

## 12.3. 中間解析

### 12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解析を行う。

1 回目の中間解析は、第 II 相部分の予定登録数が得られた後に、試験治療(CI 療法)群が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第 III 相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断す

る。2 回目の中間解析は第 III 相部分の予定登録数の半数の登録が得られた時点で登録を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成できない、あるいは試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、48 例のデータが集積した時点で CI 療法群の奏効割合について検討する(第 II 相部分)。2 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う(第 III 相部分)。なお、試験進捗が予定どおりであった場合、12.2 に示す前提の下での第 2 回中間解析実施時のイベント数は、中間解析が登録開始後 2.5 年時点で行われるとした場合、92 であることが予想される。

### 12.3.2. 中間解析の方法

中間解析は JCOG データセンターが行う。

1 回目の中間解析(第 II 相部分)では CI 療法群の登録数が第 II 相部分の予定登録数である 48 例に達した時点で、JCOG データセンターは JCOG・TORG 研究事務局にその旨通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期(6 か月後)を予想する。JCOG データセンターは JCOG・TORG 研究事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせ等を行う。JCOG・TORG 研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討(CRF review)を行い、解析に用いる効果判定等のデータを確定する。

第 II 相部分の予定登録数に達した時点で CI 療法群に登録された 48 例において閾値奏効割合が棄却できることが明らかである場合、すなわち 27 人(56.3%)以上の奏効(CR/PR)が確認できている場合には登録を停止せず、JCOG データセンターから JCOG・TORG 研究事務局にその旨通知するとともに、JCOG データセンターが結果を中間解析レポートにまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会に提示する。

一方、この時点では CI 療法群に登録された 48 例において閾値奏効割合が棄却できないことが明らかでない場合、すなわち 26 人以下の奏効(CR/PR)しか確認できていない場合、27 人以上の奏効が確認できるまで登録を一旦中止する。27 人以上の奏効が確認できた場合には、その時点で、JCOG データセンターが結果を中間解析レポートにまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会に提示する。JCOG 効果・安全性評価委員会により試験継続の許可が出てから登録を再開する。

いずれの場合も、JCOG データセンターは、JCOG・TORG 研究事務局により確定された総合効果を用いて CI 療法群の奏効割合を計算し、求められた奏効割合に基づいて、帰無仮説  $H_0$ (真の奏効割合が 45%以下である)が棄却できるかどうかを有意水準片側 10%で調べる。なお、群間比較は行わず、参考値として対照である CE 群の奏効割合も提示する。

JCOG 効果・安全性評価委員会は中間解析レポートの結果に基づき第 III 相部分への移行の妥当性、および登録継続の可否を判断する。帰無仮説が棄却された場合、「CI 療法群の治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがある」と判断し、原則として第 III 相部分への移行を妥当と判断する。一方、帰無仮説が棄却されない場合、「CI 療法群の治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがない」と判断して原則として試験を中止する。

2 回目の中間解析(第 III 相部分)では試験全体の  $\alpha$ エラーを 5%に保つために、2 回目の中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の  $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$ 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる<sup>44)</sup>。

2 回目の中間解析の詳細について、JCOG データセンターの肺がん内科グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、肺がん内科グループ担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、B 群の生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

### 12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして JCOG データセンターより JCOG 効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。JCOG 効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表医師または JCOG 肺がん内科グループ代表者・TORG 代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、JCOG 効果・安全性評価委員会委員のうち、肺がん内科グループのメンバーは審査には加わらな

い。また、中間解析の結果により JCOG 効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告が出されない限り、最終追跡が終了するまで、本試験の研究代表医師、研究事務局、参加施設の研究者、JCOG 肺がん内科グループ代表者・TORG 代表者、JCOG 肺がん内科グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、JCOG 効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師および JCOG 肺がん内科グループ代表者・TORG 代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表医師および JCOG 肺がん内科グループ代表者・TORG 代表者は JCOG 効果・安全性評価委員会に連名で「試験中止許可願ひ」または「プロトコール改訂願ひ」を文書で提出する。JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表医師および JCOG 肺がん内科グループ代表者・TORG 代表者は JCOG 効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、JCOG 効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 1.5 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。JCOG データセンターは、研究代表医師、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成して研究事務局、研究代表医師、JCOG 肺がん内科グループ代表者、JCOG 肺がん内科グループ事務局、JCOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者、TORG 代表者に提出する。

## 12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。

### 12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（「14.1. 定期モニタリング」）。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、両群の毒性の違いを検討するために評価する。割合の区間推定を行う場合は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

### 12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、無増悪生存期間、奏効割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、試験治療である B 群（イリノテカン＋カルボプラチン併用療法）が標準治療群である A 群（エトポシド＋カルボプラチン併用療法）を上回ることを期待する。全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例による比較も感度解析として行う。

奏効割合は両群ともに 70～80%の奏効割合が予測される。本試験の結論は全生存期間に基づき下すことから群間比較を行う意義は低い。同じレジメンを用いてこれまで行った試験との比較や、今後行われる新レジメンでの第 II 相試験などでの参考値として算出する。そのため、試験治療群と標準治療群の優劣については事前には想定していない。

無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。奏効割合の群間比較をおこなう場合には Fisher の直接確率計算法による検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

### 12.4.3. Symptom Score(SS)の解析

SS 調査結果の解析は、SS 事務局が行う。解析にあたっては JCOG データセンター統計解析担当者の指導・監督を受けるものとする。

基礎的なデータ要約として、各調査時点での SS 調査の実施数、全欠損数、死亡または全身状態悪化による欠損数を記述するとともに、治療群別に各調査時点での調整しない SS 合計点数の平均ならびに標準偏差を算出する。

主解析として、誤差分布を二項分布とした対数線形モデルを用い、登録時調査結果と比較して治療開始 9 週後の SS 合計点数が改善した患者の割合を治療群間で比較する。登録時 SS 調査が行われたものの治療開始 9 週後が欠損となった患者については、SS 合計点数が改善しなかったものと扱う。共変量として登録時 SS 合計点数を用いる。CI 療法群において SS 合計点数の改善割合が高いことを期待する。必要に応じて、ロジスティックモデルを用いた解析も行う。

主解析結果を補足するための副次的解析として、以下に示す探索的な解析を行う。なお、探索的解析時には、SS 調査対象例のうち、解析に用いるデータが測定されている患者を対象とする。

少なくとも 1 回 SS 調査を実施できた患者を対象とし、繰り返しデータの分散分析に基づく治療群別・各調査時点別の調整済み SS 合計点数ならびに 95%信頼区間を図示する。

登録時の SS 合計点数と全生存期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。SS 合計点数はまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として年齢、性別、登録時 PS、治療群を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて SS 合計点数ならびに生存期間と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。

登録時の SS 合計点数と最良総合効果との関連について、誤差分布を二項分布とした対数線形モデルを用いて検討する。SS 合計点数はまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として年齢、性別、登録時 PS、治療群を用いる。なおその他、本研究のデータにおいて SS 合計点数ならびに最良総合効果と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。必要に応じて、ロジスティックモデルを用いた解析も行う。

登録時の SS 調査合計点数と 1 コース目治療においてみられた有害事象の関連について検討する。SS 合計点数はまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。従属変数は Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性とし、各々誤差分布を二項分布とした対数線形モデルを用いて解析する。共変量として治療開始前の白血球数・好中球数・血小板数(血液毒性を従属変数とする場合のみ)、年齢、性別、登録時 PS、治療群を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて SS 合計点数ならびに有害事象と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。必要に応じて、ロジスティックモデルを用いた解析も行う。

## 12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または JCOG 効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果は JCOG データセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、JCOG データセンター長、TORG 事務局長の承認を得て、研究事務局、研究代表医師、JCOG 肺がん内科グループ代表者、JCOG 肺がん内科グループ事務局、JCOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者、TORG 代表者に提出する。

<ver. 2.2.0 での追記事項>

定期モニタリングにおいて必要イベント数(227 例)に到達していることが判明した場合には、追跡期間終了を待たずに最終解析を行う。追跡期間終了時点で必要イベント数が不足している場合には、これ以上の検出力の低下は許容できないため、追跡期間を延長する。

## 12.6. 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- PS(0 / 1 / 2)
- 性別(男性 / 女性)

- 年齢(74歳以下 / 75歳以上)

## 12.7. 試験早期中止

本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。

- 1) 中間解析中止による試験早期中止
- 2) 有害事象による試験早期中止
- 3) 登録不良による試験早期中止
- 4) その他の理由による試験早期中止

### 12.7.1. 中間解析による試験早期中止

本試験では「12.3. 中間解析」に記載した規準に基づき、効果・安全性評価委員会による中間解析審査で試験早期中止勧告が出されることがあり得る。効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

### 12.7.2. 有害事象による試験早期中止

A 群: CE 療法群におけるこれまでの試験(JCOG9702)での治療関連死亡発生割合は約 3%(3/110)であった。本試験の対象は JCOG9702 とほぼ同じ対象であるが、JCOG 効果・安全性評価委員会の判断規準が、現在と当時では異なり、明らかに判断できない場合には現在では治療関連死亡とされることが多いため、JCOG9702 の値を参考とし、本試験の A 群・B 群ともに治療関連死亡発生割合は 5%を超えないことを期待する。治療関連死亡が発生した場合にはその都度 JCOG 効果・安全性評価委員会に報告を行う(登録は継続する)。A、B の各群で治療関連死が 10 人に生じた時点で、各群の治療関連死亡発生割合が 5%を超えることが明らかとなるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非について JCOG 効果・安全性評価委員会に諮る。また、各群の治療関連死亡発生割合が 3%(各群 6 人)を超えることが明らかになった時点で、即刻登録を一時中止して患者選択規準や治療変更規準の変更を検討し、JCOG 効果・安全性評価委員会に諮る。

### 12.7.3. 登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

### 12.7.4. その他の理由による試験早期中止

12.7.1.~12.7.3.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、試験早期中止の手続きに入る。

## 12.8. 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、12.7.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果・安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。

研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出する。本試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。

試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。試験早期中止後の措置として、その後の追跡調査は「8.3. 治療終了後の検査と評価項目」に従い、最終登録から 1.5 年間とする。

## 13.倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

#### 13.1.1. 臨床研究法施行前

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)<sup>1)</sup>および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)<sup>2)</sup>に従って本試験を実施する。

なお、本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。また、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(IRB:Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られることを指す。

なお、個人情報の保護に関する法律の施行日以降は、改正による一部の規定については「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(附則)」(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)<sup>3)</sup>に従う。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

#### 13.1.2. 臨床研究法施行後

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)<sup>1)</sup>および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)<sup>2)</sup>「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会<sup>\*1</sup>の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画<sup>\*2</sup>を提出しなければならない。

※1 本試験は、以下の認定臨床研究審査委員会へ申請する。

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会(認定番号 CRB3180009)

※2 実施計画「臨床研究法施行規則 第 39 条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す

### 13.2. インフォームドコンセント

#### 13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

#### 説明する内容

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG/TORG が実施する研究であること  
認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale:意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について  
合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明。その説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し患者に手渡す(PMDA 医療用医薬品 情報検索 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)
- 7) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること
- 8) 費用負担と補償  
治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けることができる補償(一般診療での対処に準ずることなど)についての説明
- 9) 代替治療法  
現在の一般的治療(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など

代替治療を選択した場合の利益と不利益

- 10) 予想される利益と可能性のある不利益について  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 11) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など施設訪問監査の受け入れに関する説明
- 12) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 13) 人権保護  
氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 14) 利益相反について
- 15) データの二次利用  
JCOG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用（附随研究、メタアナリシスなど）する可能性があること
- 16) 研究に関する情報公開の方法  
当該臨床研究は「JRCT」※に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても「JRCT」において公表されること（※臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials）<https://jrct.niph.go.jp/>）
- 17) 質問の自由  
研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

### 13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、患者本人による署名を得る。研究責任医師あるいは研究分担医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設コーディネーターが保管する。原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

### 13.2.3. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表医師、グループ事務局、グループ代表者、JCOG データセンター、JCOG 運営事務局、TORG 事務局等と協議の上で対応する。

### 13.2.4. 同意撤回

試験参加の同意を得た後、患者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、当該研究代表医師、研究事務局に報告する。

- ① 患者拒否：以降のプロトコル治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

### 13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ウェブサイト(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

#### 13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり、原則として「JCOG プライバシーポリシー」の他、研究の内容に応じて以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- 臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)
- 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号)
- ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- 臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)

#### 13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

##### 1)利用目的

JCOG および TORG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

##### 2)利用する項目

JCOG および TORG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

診療録番号、生年月日、イニシャル、登録番号

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

##### 【JCOG】

※ただし、医療機関の方針として患者 ID(診療録番号)を外部へ提供できない場合、「JCOG プライバシーポリシー」に規定された要件を満たした場合に限り、登録用 ID 番号(2nd ID)の使用を認める。

##### 【TORG】

※ただし、医療機関の方針として患者 ID(診療録番号)を外部へ提供できない場合、TORG 事務局に問い合わせて許可が得られた場合に限り、登録用 ID 番号(2nd ID)の使用を認める。

##### 3)利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡し、または、JCOG Web Entry System(JCOG)のいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で個人情報等を含む各種 CRF 等に関する問い合わせのやりとりをする場合は、JCOG Web Entry System、郵送、手渡しのいずれかに限定する。電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、診療録番号やイニシャル等は用いてはならない。

#### 13.3.3. 参加施設における試料・情報等の提供の記録の作成

各施設の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令(臨床研究法施行規則第 53 条)で定める事項は以下のとおり。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

**13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等**

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いた全ての記録を指す。これらは、データセンターが実施するモニタリング(14.1.)・監査(14.2.)、並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

**13.3.5. 試料・情報等の保管**

本試験に関する登録患者の試料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保管すること。参加施設における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

なお、データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・モデル説明文書はデータセンターにて半永久的に保管する。

**13.3.6. 匿名化と対応表の管理**

本試験では、患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報は収集せず、登録番号や診療録番号等を用いて個人を識別している(匿名化)。患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報と登録番号の対応表(「表」の形式とは限らない)は、各参加医療機関に存在すると位置づけられるため、登録患者の同意を確実にできるように参加医療機関の方針に従い適切に管理する。

**13.3.7. データの二次利用について**

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会(プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、国内や海外でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。ただし、外部へのデータ提供(メタアナリシスなど)を行う場合は個人を特定できない形で行う。

データの二次利用を行った場合は、JCOG ホームページ/TORG ホームページにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

**13.3.8. 安全管理責任体制**

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

**13.3.9. 患者情報の開示等に対する対応**

患者本人より JCOG もしくは TORG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(研究責任医師、研究分担医師)とする。

**13.3.10. JCOG/TORG に関する問い合わせの受付**

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

**問い合わせ窓口【JCOG】**

JCOG データセンター プライバシー保護担当

郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門

**【TORG】**

TORG 事務局 プライバシー保護担当

郵送先 : 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LAPRYLE 新横浜 822

**13.4. プロトコールの遵守**

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

**13.5. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出**

本試験の実施に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、

試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画<sup>※1</sup>の提出、jRCT<sup>※2</sup>への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials) <https://jrct.niph.go.jp/>

### 13.5.1. 新規申請時の手続き

#### 1) 研究代表医師が行う手続き

##### <初回申請から試験開始までの手続き>

- ① JCOG プロトコル審査委員会によるプロトコルの審査・承認を受ける (ver. 1.0)。
- ② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。
  - 新規審査依頼書 (臨床研究に係る統一書式 2)
  - 実施計画 (省令様式第一)
  - 研究計画書 (本プロトコル) (疾病等発生時の対応を含む)
  - 説明同意文書
  - 医薬品等の概要を記載した書類 (プロトコル治療として用いる薬剤の添付文書等)
  - 研究分担医師リスト (臨床研究に係る統一書式 1)
  - 利益相反管理基準 (ガイダンス様式 A)、利益相反管理計画 (ガイダンス様式 E) (13.7. 参照)
  - その他作成した場合に提出する書類 (JCOG プロトコル審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書 (案))
- ③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコル、説明文書等の修正を行う。
  - ※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応: プロトコルもしくは説明文書の修正を要する場合は、その都度、JCOG データセンター長の了承を得て修正版 (ver. 1.01、ver. 1.02、ver. 1.03...) を作成する。
- ④ JCOG 運営事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコルダウンロードページに掲載する。
- ⑤ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。
- ⑥ JCOG 運営事務局は、実施計画に記載された全ての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督のもと jRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。
- ⑦ JCOG 運営事務局は、登録申請後、研究代表医師へ jRCT への登録が完了した旨を連絡する。研究代表医師は jRCT より実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣 (認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ) へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師と JCOG 運営事務局に情報提供する。
- ⑧ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、JCOG 運営事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。JCOG 運営事務局は、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。

初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きは JCOG 運営事務局に問い合わせること。

「16.10. 実施医療機関」の変更(参加医療機関の追加、入れ替え)は、プロトコルの内容の変更に該当するため、「13.5.2. 試験開始後に実施計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。

## 2) 各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式(認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類)を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する。

また、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。

## 3) 各参加医療機関での研究実施許可について

所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。

医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーはデータセンターが保管する。

所属する医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに JCOG プライバシーポリシーに定められた「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。

なお、認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコルについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコルを用いる。もしプロトコルや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコル、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロトコル、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。

## 13.5.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

### 1) 研究代表医師が行う手続き

本試験の実施に際して、「13.5.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から試験開始までの手続き〉より下記(1)、(2)、(3)いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「13.5.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から試験開始までの手続き〉②、③、④に準ずる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに JCOG 運営事務局へ連絡すること。JCOG 運営事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

- (1) プロトコルまたは説明同意文書の内容を変更する場合(13.6.1.の改正・改訂にあたる場合)
- (2) プロトコルまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT 登録内容)を変更する場合
- (3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

厚生労働大臣への実施計画(jRCT 登録内容)の変更届出は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師および JCOG 運営事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

### 〈変更前に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き〉

#### 1. 実施計画の変更

上記(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT 登録内容)に変更が生じる場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもとjRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
  - 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
  - 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書
- ※ 参加施設の入れ替えにより JCOG 協力施設へ移行する施設について：  
協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。

### <変更後に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き>

#### 2. 進捗状況の変更

(2)実施計画(jRCT 登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 (2) 特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと JCOG 運営事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

#### 3. 第1症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第1症例登録日」を空欄で提出している。第1症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもとjRCT の「第1症例登録日」を入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

#### 4. 厚生労働省令で定める軽微な変更（認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要）

研究代表医師は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

- 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの
- 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

### 2)各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「(4)多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および JCOG 運営事務局/TORG 事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表医師および JCOG 運営事務局に連絡する。

なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容(jRCT 登録内容と同じ)は、jRCT ウェブサイト(<https://jrct.niph.go.jp/>)にて確認すること。

#### 13.5.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相

反管理(13.7.1.⑯参照)等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号 同研究開発振興課長通知)

### 13.6. プロトコルの内容変更について

本試験におけるプロトコル内容変更にあたっては、JCOG 効果・安全性評価委員会事務局への申請に先立つ変更内容の確認と承認は JCOG データセンター長が両グループのデータセンターを代表して行う。

#### 13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の認定臨床研究審査委員会への提出、厚生労働大臣への報告(13.5.2参照)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会事務局に提出し手続きを進めなければならない。

JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会事務局長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。効果・安全性評価委員会事務局長により改正と分類された場合には、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による審査は行われぬ。また、プロトコル内容の変更に関連しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコルまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師は速やかに最新のプロトコルまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコルに従って試験を実施すること。

#### 1)改正(Amendment)

i)試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、ii)試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす、iii)試験の実施体制に本質的な影響を及ぼす、のうち1つ以上に該当するプロトコルの部分的変更。改正によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・のように示す。

効果・安全性評価委員会事務局への申請前に両グループ代表者と JCOG データセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改正」と分類された場合には、認定臨床研究審査委員会の審査に先だって、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査が行われる。効果・安全性評価委員会でプロトコル改正が承認された後に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・とする)。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコル内容を変更した場合の版番号は、ver. 2.0.1、ver. 2.0.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル内容が変更された場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するものの原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会および臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

認定臨床研究審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得る。許可が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の管理者の許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全医療機関の管理者の許可が得られた後、プロトコル変更内容を発効する(この間、特に必要がなければ患者登録は停止しない)。実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療

変更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。

## 2)改訂(Revision)

i)試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii)試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない、iii)試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコルの変更。誤記または施設固有の情報に関する変更等によるプロトコルの変更、プロトコルの変更を伴わない各施設固有の情報に関する変更(実施計画やJRCT登録内容の変更)および各施設の利益相反に関する変更等を含む。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

改訂によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 1.1.0、1.2.0、1.3.0…のように示す。

効果・安全性評価委員会事務局への申請前に両グループ代表者と JCOG データセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 1.1.0、1.2.0、1.3.0…とする)。認定臨床研究審査委員会で受けた指摘に基づきプロトコル内容を変更した場合は、ver. 1.1.1、ver. 1.1.2…とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、プロトコルのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

プロトコル変更内容の発効日は特別な事情がない限りは認定臨床研究審査委員会の承認日の 2 週間後とする。発効日は地方厚生局への実施計画の変更届提出より後の日付となる。

実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

この際、各医療機関では認定臨床研究審査委員会の承認日以降、発効日までに管理者の許可を得ること。この際、プロトコル改訂については、医療機関の管理者への報告をもって許可とする手順なども考えられるが、管理者の許可を得る手順については各医療機関の規程に従う。プロトコル改訂については、上記の期間内に許可が得られることを試験開始前に医療機関で確認し、難しい場合には JCOG 運営事務局に連絡すること。各医療機関の管理者への報告書や許可書はデータセンターへ送付する必要はないが、施設訪問監査の際に確認されるので原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。

## 3)メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前に両グループ代表者と JCOG データセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコル改正/改訂時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、認定臨床研究審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

## 13.7. 本試験に関わる利益相反(COI)について

### 13.7.1. 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」(平成 30 年 11 月 30 日医政発 1130 第 17 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)<sup>\*</sup>(以下、ガイドンス)に従い以下のように管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI 管理に用いる書式は、ガイドンスの最新版の書式を用いること。

- 利益相反管理基準: 様式 A
- 関係企業等報告書: 様式 B
- 研究者利益相反自己申告書: 様式 C
- 利益相反状況確認報告書: 様式 D
- 利益相反管理計画: 様式 E

## 1) 新規申請時の手続き

### 利益相反管理基準

- ① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。

### 利益相反の確認依頼

- ② JCOG 運営事務局は、プロトコール一次審査が開始された時点で、プロトコール治療として規定されている医薬品、医療機器(6.1.参照)の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。
- ③ 研究代表医師は、JCOG 運営事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任者および施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。

### 利益相反の確認(参加施設)

- ④ 各参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者を JCOG Web Entry System または TORG 施設登録票で登録する。JCOG Web Entry System または TORG 施設登録票で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。
- ⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、研究代表医師から受領した様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼し、以降の同施設内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。
- ⑥ 研究責任医師は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうか確認し、申告事項がある場合は 1 週間以内に JCOG 運営事務局または TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。
- ⑦ 研究責任医師は、様式 C の【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】\*の欄に、JCOG Web Entry System または TORG 施設登録票で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。  
 ※ 様式 C に入力した情報は様式 E に自動入力される。この入力情報は、様式 E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト」(臨床研究法 統一書式 1)に記載されている医師の情報と一致しなければならない。一致しない医師は本試験に関わることはできない。よって、【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】\*の欄に入力する際は、JCOG Web Entry System または TORG 施設登録票で「研究分担医師リスト」をダウンロードし、「研究分担医師リスト」に記載されている医師のうち、本試験の研究責任医師と研究分担医師にする者を漏れなく入力すること。ダウンロードした「研究分担医師リスト」の情報が本試験に関わる医師と一致していない場合は、JCOG Web Entry System または TORG 施設登録票で登録情報を更新し、最新の情報が反映された「研究分担医師リスト」を改めてダウンロードして用いること。
- ⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式 A を提出する。
- ⑨ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑩ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認し

て様式 E を作成し、様式 E と⑦でダウンロードした「研究分担医師リスト」を JCOG 運営事務局または TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。

#### **利益相反の確認(参加施設外)**

- ⑪ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出する。
- ⑫ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、所属機関から確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑬ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E を JCOG 運営事務局または TORG 事務局を通じて研究代表医師に通知する。

#### **プロトコール、説明文書への利益相反の記載**

- ⑭ 研究代表医師および JCOG 運営事務局は様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコールおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反(研究 COI)について正確に記載する。なお、本試験の利益相反申告者と医薬品等製造販売業者等との利益相反(個人 COI)は、経時的に変わり得るため、個人 COI はプロトコールおよび説明文書には記載せず、JCOG ウェブサイトまたは TORG ウェブサイトにて公開して随時情報を更新する。

#### **認定臨床研究審査委員会の審査**

- ⑮ 研究代表医師はすべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

### **2) 試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き**

- ⑯ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与(研究 COI)が生じた場合
  - a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑮の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコールおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコール改訂(13.6.1.参照)を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
  - b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師および JCOG 運営事務局または TORG 事務局に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコール改訂を行い(13.6.1.参照)、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
- ⑰ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与(個人 COI)が生じた場合  
利益相反申告者は、⑧から⑩または⑫から⑭の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各施設で行うものの、研究代表医師および JCOG 運営事務局または TORG 事務局への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。また、JCOG ウェブサイトまたは TORG ウェブサイトにて個人 COI を公開する。

### **3) 定期報告時の手続き**

- ⑱ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

#### **13.7.2. 本試験と関わりのある企業等との COI(研究 COI)について**

本試験と、プロトコール治療として規定されている医薬品等(6.1.参照)を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。

#### **13.7.3. JCOG 各種委員会、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI について**

本試験に関わる JCOG 各種委員会の委員や事務局、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI については、臨床研究法の管理基準に準じて JCOG 利益相反委員会が管理する。

#### **13.8. TORG 各種委員会、TORG 事務局スタッフの COI について**

TORG 代表者など、TORG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、TORG 利益相反委

---

員会が管理する。この他、個々の TORG 研究に関わる各種委員会の委員や、TORG 事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

### 13.9. 補償について

本試験は臨床研究法施行前から継続して実施する試験であるため、「臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて(その1)」(平成 30 年 3 月 13 日厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡)に従い、補償保険への加入は行わない。

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

### 13.10. 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センター、特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構に帰属する。具体的な取扱いや配分については 4 者で協議して決定するものとする。研究代表医師、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

### 13.11. 本試験に関する情報公開

本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ホームページ ([www.jcog.jp](http://www.jcog.jp)) および UMIN-CTR ([www.umin.ac.jp/ctr/](http://www.umin.ac.jp/ctr/)) で公開する。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつ本プロトコルに従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の入力データに基づく中央モニタリングとし、原則として年 2 回実施する。定期モニタリングの具体的な手順は、別途「モニタリング計画書」に示す。

両グループのデータセンターは、中央モニタリングの結果をまとめた「モニタリングレポート」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に提出する。あわせて、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者、TORG 代表者に提出する。

モニタリングレポートは、実施計画を提出した日から起算して 1 年ごとに実施する定期報告の資料となる。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況：登録数－累積/期間別(グループ別/両グループ計)、群/施設別
- ② 適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：群/施設
- ③ 治療前背景因子：群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由：群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱：群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象：群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象：群
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間：全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点(臨床研究法に従う試験：不適合の発生状況およびその後の対応、補償の対象となった件数、臨床研究法第 13 条に基づく疾病等報告件数)

#### 14.1.2. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格、99) 違反登録を「不適格例」とする。これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。

なお、臨床研究法に従う試験においては、「99) 違反登録」を臨床研究法における「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。不適合の管理については、14.3.参照。

9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリングレポートの提出(年 2 回)をもって実施医療機関の管理者に報告される。

2) 事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適合」と扱わない。

#### 1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

#### 2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① Stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して Stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

**9) 登録時不適格**

プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が、患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)

規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

**99) 違反登録**

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

**14.1.3. プロトコル逸脱・違反**

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表医師/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。データセンターと研究代表医師/研究事務局間で取り決めた逸脱の許容範囲は、プロトコルやモニタリングレポートに記載されたもの以外は、試験実施中に定期モニタリングを経て変更されていく可能性があるため、モニタリング計画書本文内ではなく補足資料中に記載し、モニタリング計画書には「別途、許容範囲を定める」と記載することとする。

**1) 違反 violation**

担当医/施設に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。臨床研究法に従う試験においては「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

**2) 逸脱 deviation**

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

臨床研究法における「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリングレポートの提出をもって実施医療機関の管理者に(年2回)報告される。「重大な不適合」とはしない。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※ 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

**3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation**

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表医師/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。臨床研究法における「不適合」とはしない。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 14.2. 施設訪問監査

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、施設研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、CRF の入力データと診療録との照合（原資料の直接閲覧）などを行う。施設訪問監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に報告する。あわせて、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告する。必要に応じて当該グループの研究責任医師や JCOG 運営委員会にも報告する。

なお TORG においては、監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局研究責任医師に報告する。あわせて、TORG 代表者に報告する。

### 14.2.1. 監査の項目

施設訪問監査に際しては以下の項目を原資料の直接閲覧により確認する。

#### <研究単位の確認項目>

- 医療機関の管理者の承認書類（初回の承認書、改訂の承認書、年次報告の承認書/報告書を含む）
- プロトコールの管理状況
- 説明文書・同意書の内容

#### <患者単位の確認項目>

- 患者の同意（同意書の有無、署名、説明日、同意日）
- 登録前必須検査の実施、登録適格性（適格規準・除外規準）
- 報告データの正確性
  - 治療前、治療経過（プロトコール治療）
  - 各種検査結果（画像診断レポート、病理診断レポートを含む）
  - 検査日、効果判定、有害事象、生存または死亡の情報、その他の報告データの正確性

#### <その他の確認項目>

- 研究不正（虚偽報告、捏造あるいは改竄などの可能性）の有無
- 前回監査において指摘された事項の改善状況

## 14.3. 不適合の管理

### 14.3.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指し、「臨床研究法施行規則の施行等について（平成 30 年 2 月 28 日）」において、「規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等」が事例として挙げられている。

研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合（重大な不適合であるか否かを問わず）であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、JCOG データセンターに報告する。

「14.1.3.2）逸脱」は臨床研究法における「不適合」に相当するが、14.1.3.2)に記載したとおり、年 2 回に発行されるモニタリングレポートもしくはその抜粋や要約を実施医療機関の管理者に提出することにより報告を行う。

研究責任医師の異動に伴うプロトコールおよび実施計画の変更には、認定臨床研究審査委員会の審査が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本試験では「不適合」には該当しない。

### 14.3.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。JCOG 試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能

---

性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

### **1) 適格性に関する重大な不適合**

#### **違反登録**

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した
- 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコール治療を実施した
- 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む)

### **2) プロトコール違反**

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコール規定の不遵守など

### **3) その他の重大な不適合**

- 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

## 15.特記事項

### 15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

本試験では、腫瘍縮小効果判定に関する施設外校閲は行わない。

### 15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

本試験では、病理中央診断は行わない。

### 15.3. Symptom Score(SS)調査

#### 15.3.1. 調査対象

- 登録時調査:本試験実施施設からの参加患者すべて
- 治療開始 6 週後、9 週後調査:本試験実施施設から登録され、調査時点で生存している参加患者は、患者本人または患者家族が調査を拒否しないかぎり、すべてを SS 調査の対象とする

#### 15.3.2. 調査票

- 1) 調査項目:FACT-L(第 4 版)の計 7 項目を使用する。

FACT-L の 7 項目

- 息切れする
- 体重が減っている
- 咳が出る
- 胸が締め付けられる感じがする
- 思考がはっきりしている
- 健康な食欲がある
- 呼吸は楽である

※ 本研究で用いる調査票を、本プロトコルの末尾に資料として添付する。

- 2) 調査票の種類

調査時期によって異なる色の調査票を使用する。

- ① 登録時調査票:白
- ② 治療開始 6 週後、9 週後時点での調査票:青

#### 15.3.3. 調査実施時期

調査は 3 回実施し、その時期は以下のとおり。

- 登録時、治療開始 6 週後、9 週後

#### 15.3.4. 調査方法

##### 1)調査票発送

調査票は全部で A4 版 3 枚あり、ホチキスで留めてある。SS 調査研究事務局宛の返信用封筒(淡緑色)に折り曲げずに入った状態で、SS 調査研究事務局から各施設に配布される。具体的な配布方法は以下のとおり。

- ① 登録時調査票:本試験開始前にあらかじめ、各参加施設の施設コーディネーター宛に 20 部程度が一括して郵送されるので、それを各施設で保管しておき適宜使用する。
- ② 治療開始 6 週後、9 週後調査票:各々の調査予定日から 2 週間前の時点において、SS 調査事務局が担当医もしくは SS 調査を担当する CRC 宛に郵送する。この調査票には登録番号がプレプリントされているため、SS 調査事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。

\*調査票の入った返信用封筒(淡緑色)には、患者が調査票記入後にそのまま投函できるように、あらかじめ SS 調査研究事務局が切手を貼り、のりしろに両面テープを貼付しておく。

##### 2)調査票記入と返信

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくは SS 調査を担当する CRC が受け取って投函してもかまわない。また、視力低下で調査票が読めない場合や上肢欠損などの身体障害により文字の記入ができない場合は、担当医以外の第三者(患者の家族またはそれに代わる人)による調査項目の音読や、回答の代筆を許容する。

もし調査票が手許にない場合は、担当医もしくは SS 調査を担当する CRC は、SS 調査研究事務局に対し

て調査票を至急郵送するよう依頼する。調査票到着が待てない場合は、本プロトコル末尾にある SS 調査票をコピーして患者に渡して記入・一時保管を依頼し、追って到着した調査票の返信用封筒のみを患者に渡して調査票の郵送に利用してもらうよう伝える。

### 15.3.5. 調査依頼・回収方法

#### 1) 登録時調査

- ① 担当医または SS 調査を担当する CRC は、患者から JCOG1201/TORG1528 参加の同意を取得した後、JCOG データセンター/TORG に登録するまでの間に、登録時調査票(「15.3.2. 調査票」参照)を患者に渡し、記入・投函するよう依頼する。
- ② JCOG データセンター/TORG は、登録を受け付ける毎に、SS 調査事務局へ登録を通知する登録連絡通知を郵送する。登録連絡通知の内容には以下の項目を含む。
  - ・ 施設名、担当医名
  - ・ 患者イニシャル、性別、生年月日
  - ・ 登録番号
  - ・ 治療開始予定日、登録日
  - ・ 割付群
- ③ SS 調査事務局は、患者登録のあった参加施設宛に、治療開始 6 週後、9 週後の調査予定日を通知する FAX を送付する。FAX の送付先は以下のとおり。
  - ・ SS 調査を担当する CRC がいる施設: 担当医ならびに SS 調査を担当する CRC
  - ・ SS 調査を担当する CRC がない施設: 担当医

登録時 SS 調査の流れを図 15.3.5.a. に示す。

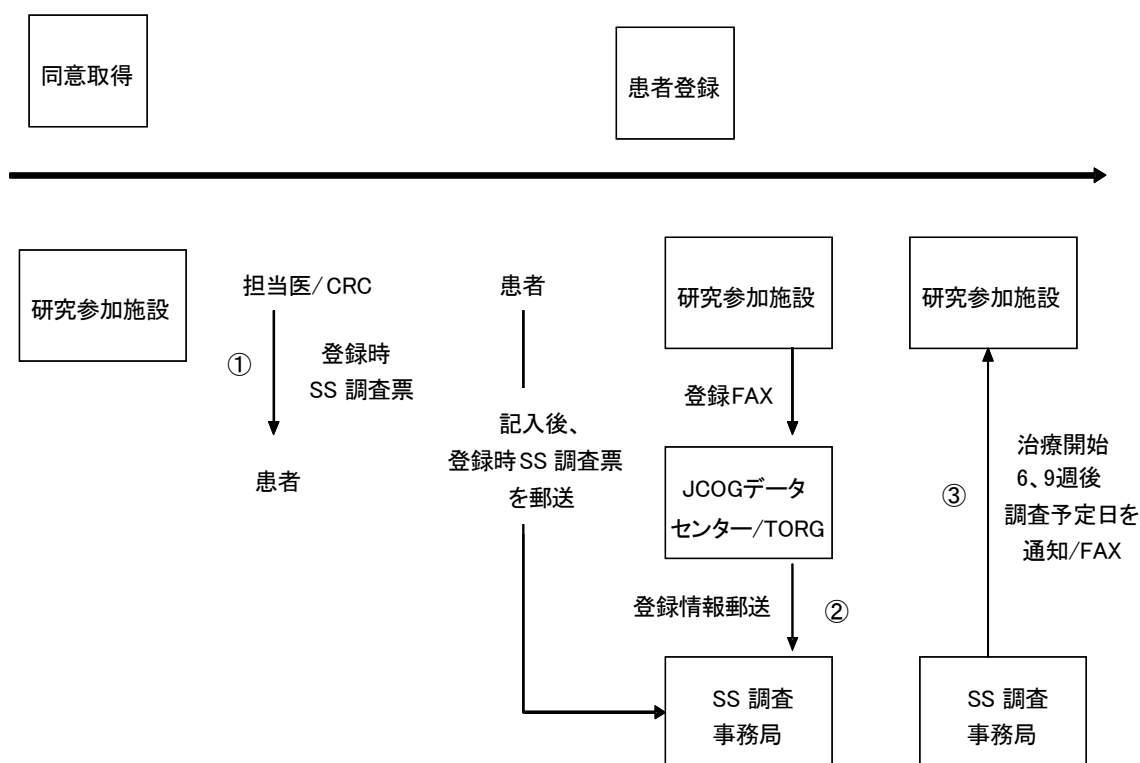


図 15.3.5.a. 登録時 SS 調査の流れ

2) 治療開始 6 週後、9 週後調査

- ① SS 調査事務局は、各調査予定日から 2 週間前の時点において参加施設宛に調査票を、郵便で発送する。調査票の郵送先は以下のとおり。
  - ・SS 調査を担当する CRC がいる施設: SS 調査を担当する CRC
  - ・SS 調査を担当する CRC がいない施設: 担当医
 また、SS 調査事務局は、調査票発送と同時に、SS 調査実施を依頼する FAX を送付する。FAX の送付先は以下のとおり。
  - ・SS 調査を担当する CRC がいる施設: 担当医ならびに SS 調査を担当する CRC
  - ・SS 調査を担当する CRC がいない施設: 担当医
- ② 担当医または SS 調査を担当する CRC は、SS 調査事務局から郵送されてきた調査票(「15.3.2.調査票」参照)を受け取って一時保管し、SS 調査依頼 FAX に記載された調査予定日前後に、患者に調査票を渡して記入・投函するよう依頼する。ただし、外来治療のため予定日に調査を行うことができない場合は、「15.3.5.3) 外来治療の場合の、SS 調査方法」に基づいて調査を行うものとする。
- ③ SS 調査事務局は、調査依頼 FAX に記載した調査予定日に、実際に調査票が患者に渡されて記入・投函するよう依頼されているかどうかを確認する。連絡先は以下のとおりとし、E-mail 使用可能な場合は E-mail を、それ以外の場合は電話または FAX を用いる。
  - ・ SS 調査を担当する CRC がいる施設: SS 調査を担当する CRC
  - ・ SS 調査を担当する CRC がいない施設: 担当医
- ④ SS 調査事務局は、SS 調査依頼 FAX に記載された調査予定日から 1 週間経過してもなお調査票が郵送されて来ない場合、再度電話連絡にて実際に調査が行われたかどうかを確認する。電話連絡先は調査予定日の時と同じ。

治療開始 6 週後、9 週後の SS 査の流れを図 15.3.5.b に示す。

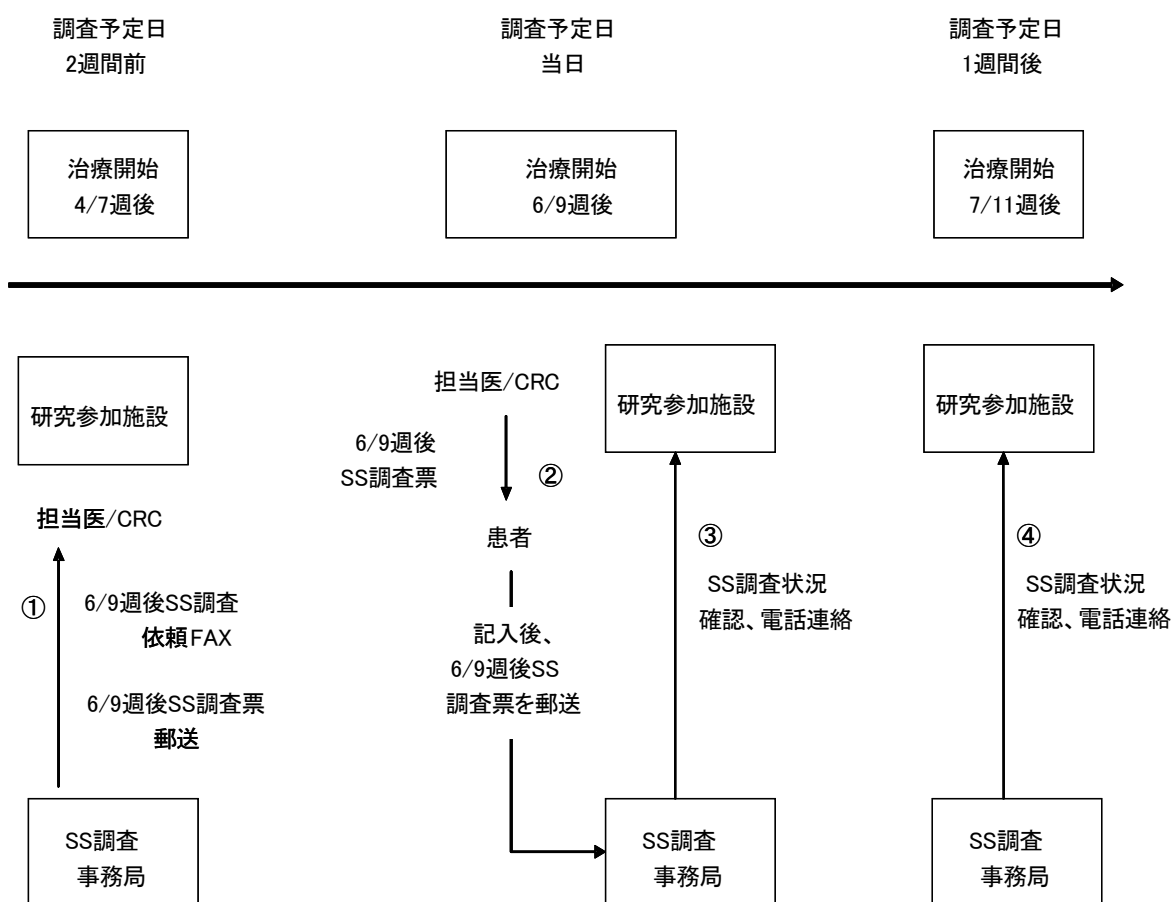


図 15.3.5.b. 治療開始 6 週後、9 週後の SS 調査の流れ

### 3) 外来治療の場合の SS 調査方法

担当医または SS 調査を担当する CRC は、外来治療のため調査予定日前後で SS 調査を行うことができない場合には、以下のいずれかの方法で患者に調査票を渡し、記入・投函を依頼する。

- ・ 調査予定日以降の最寄りの外来受診日まで待って患者に SS 調査票を渡し、記入・投函を依頼する
- ・ SS 調査研究事務局から受け取った SS 調査票を、調査予定日前に患者の自宅に郵送し(もしくは調査予定日前の外来受診時に前もって渡しておく)、記入・投函を依頼する。

#### 15.3.6. 督促方法

SS 調査事務局は、電話連絡において SS 調査状況が遅延していると確認した場合、担当医または SS 調査を担当する CRC に対して、患者に SS 調査票の投函を促すよう依頼する。

患者はすでに調査票を受け取って記入を済ませているが、返信用封筒に入れて投函するのを忘れていた場合や、それ以外の場合でも、患者が SS 調査に参加する意志を持っていれば、SS 調査研究事務局は調査が予定より遅延したことを把握した上で、担当医または SS 調査を担当する CRC に対して SS 調査を行うよう依頼する。

#### 15.3.7. 調査中止

患者またはその家族から、SS 調査中止の申し出があった場合は調査を中止する。それ以外の場合は予定どおり調査を行うものとする。増悪(PD)により治療無効と判定され治療が終了している場合や、後治療が実施されているような場合でも、患者の全身状態からみて SS 調査が可能である場合には調査を行う。

SS 調査事務局は、電話連絡において SS 調査が行われる見込みがないと判断した場合、SS 調査欠損として取り扱うことを担当医または SS 調査を担当する CRC に通知する。

担当医または施設コーディネーターは、SS 調査が欠損した場合、JCOG データセンター/TORG から送付される CRF に SS 調査の欠損理由を記入する。

### 15.4. 附随研究

本試験では、附随研究は行わない。

### 15.5. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキングへは参加しない。

### 15.6. JCOG と TORG の共同試験<ver. 1.2 での追記事項>

本試験は JCOG と TORG の共同試験として実施する。それぞれのデータセンターで登録、データ収集および定期モニタリングレポート作成を行うが、中間解析、主たる解析、最終解析ではそれぞれで収集した情報を JCOG データセンターで統合し、1 つの試験として解析を行う。本試験はあくまで 1 つの試験との位置づけであり、いずれかのグループで試験の中止が必要となった場合、もう一方のグループのみで試験を継続することはしない。JCOG 肺がん内科グループの参加施設の中には TORG グループにも属する施設が存在するが、その施設は本試験では JCOG 施設として参加する。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

臨床研究法に従う試験においては、本章で定める研究者に変更がある場合には事前に「研究実施計画」の変更を行うこと。

### 16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

- 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 15ck0106153h0001  
研究開発代表者: 岡本浩明  
「高齢者の小細胞肺癌に対する標準治療の確立に関する研究」
- 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 16ck0106153h0002  
研究開発代表者: 岡本浩明  
「高齢者の小細胞肺癌に対する標準治療の確立に関する研究」
- 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 17ck0106156h0003  
研究開発代表者: 岡本浩明  
「高齢者の小細胞肺癌に対する標準治療の確立に関する研究」
- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-18 主任研究者: 田村友秀  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 国立がん研究センター研究開発費 26-A-4 主任研究者: 飛内 賢正  
「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
- 国立がん研究センター研究開発費 29-A-3 研究代表者: 大江 裕一郎  
「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

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

JCOG は、国立がん研究センター研究開発費、日本医療研究開発機構研究費を主体とする公的研究費によって助成される研究班のうち、JCOG ポリシー (<http://www.jcog.jp/>) に従って国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門による研究の直接支援を受ける研究班からなる多施設共同臨床研究グループである。

本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。

### 16.3. TORG (Thoracic Oncology Research Group: 胸部腫瘍臨床研究機構)

TORG (胸部腫瘍臨床研究機構) は、胸部悪性腫瘍 (特に肺がん) に対し、多施設共同の臨床試験を遂行しながら、より良い治療の開発を目指す特定非営利活動法人である。

本研究は、TORG の研究組織を用い、TORG の定める諸規定に従って行われる (<http://www.torg.or.jp/>)。

**16.4. JCOG 代表者**

大江 裕一郎 国立がん研究センター中央病院

**16.5. TORG 代表者**

岡本 浩明 特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構 理事長

**16.6. 研究グループとグループ代表者****16.6.1. JCOG 肺がん内科グループ**

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  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

グループ事務局: 堀之内 秀仁

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

**16.6.2. TORG**

特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構

理事長: 岡本 浩明

事務局長: 嘉代 博之

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822

**16.7. 研究代表者(研究代表医師)**

岡本 浩明

横浜市立市民病院 呼吸器内科  
〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

**16.8. 研究事務局**

下川 恒生

横浜市立市民病院 呼吸器内科  
〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

三角 祐生

横浜市立市民病院 呼吸器内科  
〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町 1 番 1 号

**16.9. SS 調査事務局**

安藤 昌彦

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター  
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

## 16.10. 実施医療機関

## 16.10.1. JCOG 実施医療機関

本試験への参加予定医療機関を以下に示す。

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み
○	独立行政法人国立病院機構旭川医療センター	呼吸器内科	藤田 結花	2
○	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター	呼吸器内科	大泉 聡史	2-3
○	北海道大学病院	内科 I	朝比奈 肇	*
○	宮城県立がんセンター	呼吸器科	福原 達朗	4
○	一般財団法人厚生会仙台厚生病院	呼吸器内科	菅原 俊一	*
○	山形県立中央病院	呼吸器内科	日野 俊彦	1-2
○	栃木県立がんセンター	呼吸器内科	笠井 尚	3
○	独立行政法人国立病院機構渋川医療センター	呼吸器内科	吉井 明弘	△
○	群馬県立がんセンター	呼吸器内科	湊 浩一	2
○	埼玉県立がんセンター	呼吸器内科	山根 由紀	3
○	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	後藤 功一	5
○	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院	呼吸器内科	堀之内 秀仁	4-5
○	東京都立駒込病院	呼吸器内科	細見 幸生	4
○	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院	呼吸器内科	竹田 雄一郎	4
○	公益財団法人がん研究会有明病院	呼吸器内科	柳谷 典子	5
○	順天堂大学医学部附属順天堂医院	呼吸器内科	高橋 和久	*
○	日本医科大学付属病院	化学療法科/呼吸器 内科	久保田 馨	*
○	帝京大学医学部附属病院	腫瘍内科	関 順彦	*
○	神奈川県立がんセンター	呼吸器内科	加藤 晃史	4
○	横浜市立市民病院	呼吸器内科	岡本 浩明	5
○	北里大学病院	呼吸器内科	猶木 克彦	*
○	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	田中 洋史	4
○	岐阜市民病院	呼吸器内科	澤 祥幸	5
○	静岡県立静岡がんセンター	呼吸器内科	高橋 利明	4
○	愛知県がんセンター	呼吸器内科部	樋田 豊明	2-3
○	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	呼吸器内科	沖 昌英	2
○	藤田医科大学病院	呼吸器内科	今泉 和良	*
○	大阪市立大学医学部附属病院	呼吸器内科	金田 裕靖	5
○	近畿大学病院	腫瘍内科	中川 和彦	5
○	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター	呼吸器内科	熊谷 融	3
○	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター	肺腫瘍内科	平島 智徳	5
○	独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター	臨床研究センター	安宅 信二	3
○	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター	呼吸器内科	上野 清伸	*
○	大阪市立総合医療センター	腫瘍内科	駄賀 晴子	8
○	関西医科大学附属病院	呼吸器腫瘍内科	倉田 宝保	*
○	和歌山県立医科大学附属病院	呼吸器内科・腫瘍内 科	小澤 雄一	*
○	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院	呼吸器内科	横山 俊秀	3
○	岡山大学病院	呼吸器・アレルギー 内科	木浦 勝行	2-3
○	岡山赤十字病院	呼吸器内科	別所 昭宏	3
○	独立行政法人国立病院機構山口宇部医療センター	腫瘍内科	近森 研一	2
○	徳島大学病院	呼吸器・膠原病内科	西岡 安彦	*
○	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	呼吸器内科	原田 大二郎	5
○	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター	呼吸器腫瘍科	豊澤 亮	4
○	久留米大学病院	内科学講座呼吸器	東 公一	*

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み
		神経膠原病部門		
○	九州大学病院	呼吸器科	岡本 勇	*
○	長崎大学病院	呼吸器内科	山口 博之	*

計 137 人(試験開始時)

## 16.10.2. TORG 実施医療機関

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み
○	KKR 札幌医療センター	呼吸器科	伊藤 健一郎	3
○	日本赤十字社医療センター	化学療法科	宮本 信吾	3
○	三井記念病院	呼吸器内科	藤原 豊	2
○	杏林大学医学部付属病院	呼吸器内科	高田 佐織	5
○	千葉大学医学部付属病院	呼吸器内科	岩澤 俊一郎	3
○	神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器内科	池田 慧	3
○	藤沢市民病院	呼吸器内科	西川 正憲	3
○	松阪市民病院	呼吸器センター	畑地 治	2
○	市立岸和田市民病院	腫瘍内科	尾崎 智博	8
○	大阪医科大学付属病院	呼吸器内科・呼吸器腫瘍内科	藤阪 保仁	2
○	独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院	呼吸器センター呼吸器内科	原田 敏之	*
○	聖マリアンナ医科大学病院	呼吸器内科	古屋 直樹	*

計 82 人(試験開始時)

**16.11. JCOG プロトコール審査委員会**

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。

(委員の構成はウェブサイト参照 <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html>)

連絡先:プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

**16.12. 効果・安全性評価委員会****16.12.1. JCOG 効果・安全性評価委員会**

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。

(委員の構成はウェブサイト参照 <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html>)

連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

**16.12.2. TORG 効果・安全性評価委員会**

研究期間中は TORG 効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

委員長 吉村 明修 東京医科大学病院 臨床腫瘍科

委員 益田 典幸 和泉市立病院

田村 研治 国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科

連絡先:TORG 事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822

**16.13. 監査****16.13.1. JCOG 監査委員会**

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はウェブサイト参照 <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html>)

連絡先:JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

**16.13.2. TORG 監査**

TORG 監査業務は TORG 事務局等で実施する。

TORG 参加施設は TORG 事務局等による施設訪問監査を受ける。

連絡先:TORG 事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LAPRYLE 新横浜 822

**16.14. JCOG 利益相反委員会**

研究期間中は、本試験に関わる JCOG 研究者は利益相反委員会による管理を受ける。

(委員の構成はウェブサイト参照 <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/coi.html>)

連絡先:JCOG 利益相反委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

**16.15. JCOG データセンター/運営事務局**

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

### JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

#### 16.15.1. データマネジメント担当責任者

データマネジメント担当機関	JCOGデータセンター		
データマネジメント担当責任者	氏名	加幡 晴美	
	e-Rad番号	40543442	
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門	
	役職	多施設データ管理室長	

データマネジメント担当機関	TORG事務局		
データマネジメント担当責任者	氏名	田邊 由美子	
	e-Rad番号		
	所属	特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構	
	役職	事務員	

#### 16.15.2. モニタリング担当責任者

モニタリング担当機関	JCOGデータセンター		
モニタリング担当責任者	氏名	福田 治彦	
	e-Rad番号	70263390	
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門	
	役職	データ管理部長	

モニタリング担当機関	TORG事務局		
モニタリング担当責任者	氏名	田邊 由美子	
	e-Rad番号		
	所属	特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構	
	役職	事務員	

#### 16.15.3. 監査担当責任者

監査担当機関	JCOG運営事務局		
監査担当責任者	氏名	中村 健一	
	e-Rad番号	40543533	
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門	
	役職	研究企画推進部長	

監査担当機関	TORG事務局		
監査担当責任者	氏名	嘉代 博之	
	e-Rad番号		
	所属	特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構	
	役職	事務局長	

**16.15.4. 統計解析担当責任者**

統計解析担当機関	JCOGデータセンター		
統計解析 担当責任者	氏名	柴田 大朗	
	e-Rad番号	80415512	
	所属	国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部/ 中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室	
	役職	部長	

**16.15.5. 研究・開発計画支援担当者**

研究・開発計画支援担当機関	JCOG運営事務局		
研究・開発 計画支援担 当者	氏名	片岡 智子	
	e-Rad番号	70569863	
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門	
	役職	医員	

**16.15.6. 調整管理実務担当者**

調整・管理実務担当機関	JCOG運営事務局		
調整・管理 実務担当者	氏名	江場 淳子	
	e-Rad番号	80754085	
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門	
	役職	多施設研究支援室長	

**16.15.7. 研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者**

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名	安藤 昌彦	
	e-Rad番号		
	所属	名古屋大学医学部附属病院	
	役職	教授	
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当

**16.15.8. 研究グループ担当者**

JCOG データセンター

統計部門	柴田 大朗
DM 部門	風戸 知子/宮田 哲治

JCOG 運営事務局

サイエンス部門 片岡 智子/下山 遼

**16.16. TORG 事務局**

田邊 由美子、嘉代 博之

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822

公式ホームページ <http://www.torg.or.jp/>**16.17. プロトコール作成**

プロトコール作成

横浜市立市民病院 呼吸器内科 下川 恒生

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)	柴田 大朗
DM 部門(CRF 作成)	甲木 博美/加幡 晴美

JCOG 運営事務局

プロトコール作成	江場 淳子/中村 健一/木村 綾
IC 文書担当	村上 智美/木村 綾

## 17. 研究結果の発表

### 17.1. 論文および学会発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は JCOG 研究グループ代表者、TORG 代表者、および JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文(primary endpoint の結果を初めて公表する論文)の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表医師、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最後に、TORG 代表者、JCOG 研究グループ代表者、本試験の研究代表医師を記載する順を基本とする。ただし、最終的には施設毎の登録状況などにより両研究事務局、両研究代表医師、両グループ代表者の間で相談し決定する。JCOG 運営事務局の研究支援部門の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じて JCOG 研究グループ代表者、TORG 代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表医師はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

主たる学会発表(primary endpoint の結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表医師、登録の多い施設の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

### 17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

#### 17.2.1. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに、最終解析レポート発行日から原則として6か月以内に、本試験の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書の概要」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、施行規則に定められている「全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては最終解析レポート発行日とする。

総括報告書の概要は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、最終解析レポートとともに「総括報告書」として、最終解析レポート発行日から1年以内に認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから1か月以内に、総括報告書の概要(規則第24条 別紙様式1 終了届出書)をjRCTに公開する(論文未公表の場合には、jRCTでの概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに)。特定臨床研究の場合には、jRCTへの公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書の概要は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともにJCOG代表者に提出する。総括報告書の概要は、JCOG ウェブサイト(<http://www.JCOG.jp/>)で公開する。

なお、最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、最終解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らもしくはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

### 17.3. 研究終了

総括報告書の概要がjRCTに公開された日をもって、「研究終了」とする。

---

なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)および実施計画事項変更届書(省令様式第二)を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を得た後に、厚生労働大臣(認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局)へ届け出ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。実施計画事項変更届書が地方厚生局により受理されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

---

## 18.参考文献

---

- 1 病理診断委員会: 組織分類, in 日本肺癌学会(ed): 肺癌取扱い規約(ed 7th). 東京, 金原出版, 2010, pp63-116
- 2 Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 34: 31-42, 1973
- 3 Aisner J, Alberto P, Bitran J, et al. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Cancer Treat Rep* 67:37-43, 1983
- 4 Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20: 3054-60, 2002
- 5 Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 16: 1068-74, 1998
- 6 Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 85-91, 2002
- 7 Masters G: Clinical presentation of small cell lung cancer, in Pass H, Carbone D, Johnson D, et al (eds): *Lung Cancer* (ed 3rd). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 304-314
- 8 Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 15: 278-99, 1988
- 9 Wolf M, Holle R, Hans K, et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 63: 986-92, 1991
- 10 Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 61: 597-604, 1990
- 11 Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 89: 523-33, 2000
- 12 Singh S, Parulekar W, Murray N, et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 850-6, 2005
- 13 Cerny T, Blair V, Anderson H, et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 39: 146-9, 1987
- 14 Safont MJ, Artal-Cortes A, Sirera R, et al. Retrospective study of efficacy and toxicity on patients older than 70 years within a randomized clinical trial of two cisplatin-based combinations in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 63: 83-7, 2009.
- 15 Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-23, 2007.
- 16 Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60: 6921-6, 2000
- 17 Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 99: 1290-5, 2007
- 18 Ichikawa W, Araki K, Fujita K, et al. Re: UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 100: 224-5, 2008
- 19 Smith IE, Harland SJ, Robinson BA, et al. Carboplatin: a very active new cisplatin analog in the treatment small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 69: 43-6, 1985
- 20 Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 3540-5, 1999
- 21 Westeel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 16: 1940-7, 1998
- 22 Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of

- cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 97: 162–9, 2007
- 23 Hida N, Okamoto H, Horai T, et al. Results of a randomized phase III study of single agent amrubicin (AMR) versus carboplatin and etoposide (CE) in elderly patients with extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC). 35<sup>th</sup> European Society for Medical Oncology Meeting 2010, Italy (442P)
- 24 Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11: 1230–40, 1993
- 25 Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 59: 584–90, 1989
- 26 Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 59: 578–83, 1989
- 27 Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, et al. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 104: 2650–7, 2005
- 28 Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 348: 563–6, 1996
- 29 Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 89: 577–580, 1997
- 30 Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341: 476–84, 1999
- 31 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357: 664–72, 2007
- 32 Okamoto H, Naoki K, Narita Y, et al. A combination chemotherapy of carboplatin and irinotecan with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) support in elderly patients with small cell lung cancer. *Lung cancer* 53: 197–203, 2006
- 33 猶木克彦、岡本浩明、細見幸生ら。高齢者限局型小細胞肺癌に対するCBDCA+CPT-11併用および逐次胸部放射線の第I/II相試験(TORG0604)。日本呼吸器学会雑誌 47: 168, 2009(abstr PP177)
- 34 Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22: 1798–1804, 2011
- 35 Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 26: 4261–4267, 2008
- 36 Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2038–2043, 2006
- 37 Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomics results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 27: 2530–5, 2009
- 38 Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: Systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 5: 1986–93, 2010
- 39 Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Randomized Phase III Study Comparing Etoposide and Cisplatin (EP) with Irinotecan and Cisplatin (IP) following EP plus Concurrent Accelerated Hyperfractionated Thoracic Radiotherapy (EP/AHTRT) for the Treatment of Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (LD-SCLC): JCOG0202. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012, Chicago (#7028)
- 40 日本癌治療学会編。制吐剤適正使用ガイドライン(第一版)、東京、金原出版; 2010.
- 41 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228–47, 2009.
- 42 Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT–L) quality of life instrument. *Lung cancer*: 199–220, 1995.

- 43 Schoenfield DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 38: 163–70, 1982.
- 44 Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70: 659–663, 1983.

## 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