



NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 Thoracic Oncology Research Group (TORG)

# 既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブと ニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第 II/III 相試験

A phaseII/III study comparing nivolumab (NIV)  
with nivolumab (NIV) plus docetaxel (DTX) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (CONDUCT study)

略称: NIV vs NIV+DTX PhaseII/ III (CONDUCT study)

## TORG1630

### 実施計画書

グループ代表者: 岡本浩明

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)理事長

研究代表者: 滝口 裕一

千葉大学医学部附属病院  
腫瘍内科教授

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
TEL: 043-226-2806 FAX: 043-226-2815  
E-mail: [REDACTED]

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・腫瘍内科 科長/がんセンター長

〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045-316-4580 FAX: 045-316-6580  
E-mail: [REDACTED]

研究事務局: 下川 恒生

横浜市立市民病院 呼吸器内科 部長  
〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045-316-4580 FAX: 045-316-6580  
E-mail: [REDACTED]

研究事務局: 谷口 友理

横浜市立市民病院 呼吸器内科 医長  
〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045-316-4580 FAX: 045-316-6580  
E-mail: [REDACTED]

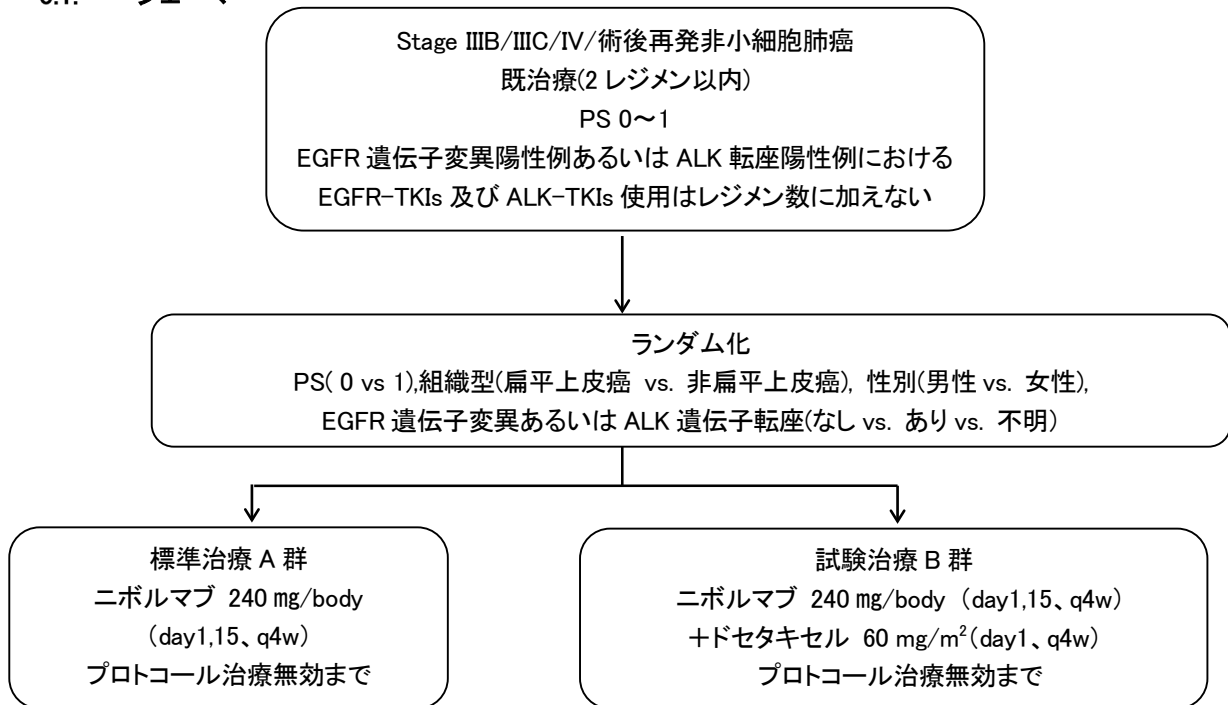
UMIN:000021813

2017年1月6日作成 Ver1.0  
2017年6月30日改訂 Ver1.1  
2017年10月6日改訂 Ver1.2  
2017年12月27日改訂 Ver1.3  
2018年9月4日改訂 Ver1.4  
2018年10月30日改訂 Ver1.5  
2018年11月21日改訂 Ver1.6  
2019年11月11日改訂 Ver1.7  
2020年3月11日改訂 Ver1.8  
2021年1月18日改訂 Ver1.9  
2021年7月28日改訂 Ver1.9.1

## 0. 概要

本試験「既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブとニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験(TORG1630)」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」として行うとともに「先進医療B」として実施する。

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する試験治療B群(ニボルマブ+ドセタキセル)併用療法の有用性を標準治療A群(ニボルマブ)単剤療法との比較にて検討する。

#### 第Ⅱ相部分

主要評価項目: 6ヶ月無増悪生存割合、Grade3以上肺臓炎発生割合(12週以内)

副次評価項目: 奏効割合、有害事象発生割合

#### 第Ⅲ相部分

主要評価項目: 全生存期間

副次評価項目: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

### 0.3. 対象

#### 適格規準

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌であることが確認されている(「3.2.組織分類」参照)。
- 2) 少なくとも1レジメンの化学療法歴のある、IIIB期・IIIC期・IV期・術後再発である(臨床病期はTNM分類第8版に従う)。
- 3) 前治療歴が2レジメン以内である症例。EGFR遺伝子変異陽性症例に対するEGFR-TKI治療、ALK遺伝子転座陽性症例に対するALK-TKI治療はレジメン数にカウントしない。  
なお、maintenance治療はcontinuous maintenanceは1レジメン、switch maintenanceは2レジメンとカウントする。
  - ・ EGFR遺伝子変異陽性(Exon19欠失またはL858R陽性)症例については、少なくとも1レジメン以上のEGFR-TKI治療後に増悪が確認され1週間以上経過しているもの。
  - ・ ALK遺伝子転座陽性症例については、少なくとも1レジメン以上のALK-TKI治療後に増悪が確認され1週間以上経過しているもの。

- ・ ドライバー遺伝子変異陽性の場合、肺癌診療ガイドラインで推奨されるTKI治療が先行されていること(遺伝子変異ごとに、それぞれ1次または2次治療まで、具体的に推奨されるTKI治療が終了していること)。
  - ・ 術後補助化学療法が行われた症例は最終投与日から 1 年以内、術前補助化学療法が行われた症例は手術日から1年以内に再発した場合、補助化学療法を1レジメンとしてカウントする。ただしUFTはレジメンに含めない。
- 4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。
  - 5) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0~1 である。
  - 6) 病変を有する患者。ただし測定可能病変の有無は問わない。
  - 7) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。  
胸水に関しては、タルク、抗菌薬、OK-432(これ以外の抗がん剤は不可)の胸腔内注入後、排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade 3 以上の胸水がみられない場合は登録可能とする。
  - 8) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
  - 9) 登録前 6 週間以内に根治的放射線照射を、または登録前 2 週間以内に局所的姑息的照射を施行されていない。
  - 10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
    - ① 好中球数(分節核球+桿状核球)  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
    - ② ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録前検査の 14 日以内に輸血が施行されていない)
    - 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  $\leq 100 \text{ IU/L}$
    - ⑥ ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
    - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
    - ⑧ 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。
  - 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。

#### 除外規準

- 1) ドセタキセルの投与を受けた治療歴がある。
- 2) PD-1、PD-L1 または細胞障害性 T リンパ球 4(CTLA-4)などの T 細胞副調節蛋白(免疫チェックポイント)をターゲットとする抗体/薬剤を用いた治療歴がある。ただし、癌ワクチンによる治療歴は許容される。
- 3) 免疫抑制剤(ステロイドなど)による治療を受けている患者(ただし、治療の開始前に当該薬剤を漸減中止することができる患者は許容される。また、副腎機能不全を有する患者では、生理学的機能の維持を目的として、プレドニゾロン換算として 5mg 以下のステロイド補充療法を実施することは許容される。)(また治療開始後に制吐目的等でのステロイドの使用は許容される)。
- 4) 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 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 5) 全身の治療を要する感染症を有する。
- 6) 登録時に腋窩温で  $38^\circ\text{C}$ 以上の発熱を有する。
- 7) 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。
- 8) 有症状の脳転移を有する(ただし、臨床的に安定している脳転移症例では登録可とする)。
- 9) 免疫賦活薬の投与で悪化する可能性がある活動性の自己免疫疾患を有する。
  - ・免疫抑制治療を必要としない 1 型糖尿病、尋常性白斑、乾癬、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症を有する患者は適格とする。
  - ・コルチコステロイドによるホルモン補充療法を必要とする患者のうち、コルチコステロイドがホルモン補充のみを目的として使用され、かつ 1 日の用量がプレドニゾロン換算で 5mg 以下の患者は適格とする。
  - ・全身曝露量が最少となることが知られている投与経路でのステロイド投与(局所、経鼻、眼内、または吸入投与)は許容される。
- 10) コントロール不良の糖尿病または高血圧症を合併している。

- 11) 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 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 12) 急性または慢性の重大な感染症を有する。特に以下に該当する場合。
  - ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査陽性である。または後天性免疫不全症候群を有する。
  - ・スクリーニング時の B 型肝炎ウイルス(HBV)または C 型肝炎ウイルス(HCV)感染(HBV 表面抗原(HBV<sub>s</sub>Ag)陽性または抗 HCV 抗体スクリーニング検査陽性時の HCV RNA 陽性)。
- 13) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症(放射線肺臓炎、放射線肺線維症を含む)を有する。
- 14) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する。
- 15) ポリソルベート 80 を含む薬剤に対して過敏症の既往歴がある(「3.3.ポリソルベート 80 含有薬剤」参照)。
- 16) アルブミンに対し過敏症の既往歴がある。
- 17) 妊娠中または避妊の意志がない、または授乳中の女性。
- 18) その他、研究責任医師/研究分担医師が本研究の参加に不適当と考える症例。

#### 0.4. 治療

##### 標準治療 A 群:ニボルマブ単剤療法

ニボルマブ:240 mg/body、day 1、15: 4 週毎

##### 試験治療 B 群:ニボルマブ+ドセタキセル併用療法

ニボルマブ:240 mg/body、day 1、15: 4 週毎+ドセタキセル:60 mg/m<sup>2</sup>、day 1: 4 週毎

#### 0.5. 予定登録症例数と研究期間

予定登録症例数:350 人

登録期間:先進医療として告示後から 3 年(2017 年 11 月~2020 年 10 月)

追跡期間:登録終了後 2 年とし、最終来院のための調整期間を設定する

最終来院のための調整期間を含め登録終了後 1 年

総研究期間:jRCT への結果公表まで

当該研究は、多施設共同研究であることから、登録症例数が予定登録症例数に達したと判明した時点において、既に説明・同意取得時の患者が存在することが予想される。この場合、プロトコール規定の予定登録症例数を超過することになるが、被験者倫理の観点から速やかに登録を実施する。なお、予定登録症例数の超過が可能な限り少なくなるよう事前の情報共有に努めることとする。

本試験では、被験者登録ペースが計画時より著しく不良の場合には、効果・安全性評価委員会から登録の早期終了勧告が出されることがありうる。登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、登録の早期終了を行うか決定する。

(以下、2021/1/18 追記)

本試験は症例登録可能施設の増加に伴い 2018 年夏以降は徐々に症例集積も増加し、約 10 例/月の登録が得られていた。しかし、本試験開始時には初回化学療法として承認されていなかった免疫チェックポイント阻害薬が 2018 年末に初回化学療法での使用が保険承認され、以降日常臨床で初回化学療法として免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになり、本試験は、2019 年 9 月の第 III 相への移行後は、2 次治療以降での免疫チェックポイント阻害薬の適応患者の減少とともに集積ペースが平均 3 例/月程度と極端に減少した。このような理由から、今後の登録集積が回復する見込みは乏しく、2020 年 10 月までの登録期間内に予定登録症例数(350 例)に達することは非常に困難であると判断された。

2020 年 6 月 1 日、登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了の勧告がされ、本試験は 2020 年 6 月 30 日の 131 例目の登録をもって登録が中止・終了となった。

なお、同日カットオフとしたときの群をプールした生存期間中央値は 16.7 か月であった。当初の計画通りハザード比 0.75 とし、登録中止後 6 か月の時点で検出力を推定すると、本試験での検出力が 50%を上回ることはほぼ不可能と考えられた。また、登録数の約 80%が 2019 年 6 月以前であることも考慮し、本試験の追跡期間を登録終了後の 2 年から 1 年(2021 年 6 月)に短縮し、当初の予定よりも早く公表することとする。なお、追跡

期間の短縮については、効果・安全性評価委員会の承認を得て行う。(追記 終わり)

**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

登録、症例報告書、疾病等(有害事象)報告:北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

契約関連:NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)事務局

## 目次

0.	概要	2
0.1.	シエーマ	2
0.2.	目的	2
0.3.	対象	2
0.4.	治療	4
0.5.	予定登録症例数と研究期間	4
0.6.	問い合わせ先	5
1.	目的とエンドポイント	9
2.	背景と試験計画の根拠対象	9
2.1.	対象	9
2.2.	本研究の標準治療	9
2.3.	本研究の試験治療(ニボルマブ+ドセタキセル併用療法)	10
2.4.	試験デザイン	10
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	13
2.6.	本研究の意義	13
3.	本研究で用いる規準・定義	13
3.1.	病期分類規準(UICC-TNM 第 8 版)	13
3.2.	組織分類(肺癌取扱い規約第 8 版)	15
3.3.	PERFORMANCE STATUS (PS)	15
3.4.	ポリソルベート 80 含有製剤	15
4.	患者選択規準	17
4.1.	適格規準(組み入れ規準)	17
4.2.	除外規準	18
5.	登録・割付	19
5.1.	登録の手順	19
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	19
6.	治療計画と治療変更規準	20
6.1.	プロトコール治療	20
6.2.	プロトコール治療中止・規準	22
6.3.	治療変更規準	24
6.4.	併用療法・支持療法	26
6.5.	後治療	30
7.	予期される有害事象	30
7.1.	予期される有害反応	30
7.2.	有害事象/有害反応の評価	32
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	32
8.1.	登録前評価項目	32
8.2.	治療期間中の検査と評価	33
8.3.	プロトコール治療中止時の検査と評価項目	34
8.4.	プロトコール治療中止後の検査と評価項目	34
9.	データ収集	35
9.1.	症例報告書	35
10.	疾病等(有害事象)の報告	36

10.1.	重篤な有害事象.....	36
10.2.	緊急報告対象外の有害事象.....	37
10.3.	研究責任医師の報告義務と報告手順.....	38
10.4.	研究代表医師／研究事務局の責務.....	39
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義.....</b>	<b>41</b>
11.1.	効果判定.....	41
11.2.	解析対象集団の定義.....	44
11.3.	エンドポイントの定義.....	44
<b>12.</b>	<b>統計的事項.....</b>	<b>46</b>
12.1.	主たる解析と判断規準.....	46
12.2.	予定登録症例数・登録期間・追跡期間.....	46
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	46
12.4.	副次評価項目の解析.....	48
12.5.	最終解析.....	48
12.6.	探索的解析.....	48
<b>13.</b>	<b>倫理的事項.....</b>	<b>49</b>
13.1.	被験者の保護.....	49
13.2.	インフォームド・コンセント.....	49
13.3.	個人情報の保護と被験者識別.....	51
13.4.	プロトコルの遵守.....	52
13.5.	研究責任医師、実施医療機関の要件.....	52
13.6.	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.....	52
13.7.	プロトコルの内容変更について.....	56
13.8.	本研究に関わる利益相反(COI)について.....	57
13.9.	補償について.....	58
13.10.	賠償について.....	59
13.11.	知的財産について.....	59
13.12.	本試験に関する情報公開.....	59
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査.....</b>	<b>59</b>
14.1.	モニタリング.....	59
14.2.	施設訪問監査.....	61
14.3.	不適合の管理.....	61
<b>15.</b>	<b>特記事項.....</b>	<b>62</b>
15.1.	中央判定.....	62
15.2.	附随研究.....	62
15.3.	PD-L1 (28-8) 測定.....	62
<b>16.</b>	<b>データの取扱いおよび記録の保管.....</b>	<b>63</b>
<b>17.</b>	<b>業務の委託.....</b>	<b>63</b>
<b>18.</b>	<b>研究組織.....</b>	<b>63</b>
18.1.	グループ代表者.....	63
18.2.	研究代表医師.....	63
18.3.	研究事務局.....	63
18.4.	共同研究機関(実施医療機関)及び研究責任医師.....	64
18.5.	統計解析責任者.....	64
18.6.	効果・安全性評価委員会.....	64
18.7.	TORG 拡大理事会/臨床試験委員会.....	64
18.8.	データセンター.....	64

18.9.	データマネジメント担当責任者.....	64
18.10.	モニタリング担当責任者.....	64
18.11.	監査担当責任者.....	65
18.12.	調整・管理実務担当責任者.....	65
18.13.	保険償還以外の PD-L1 (28-8)測定機関.....	65
18.14.	研究依頼者.....	65
19.	<b>研究結果の発表と研究の終了</b> .....	<b>65</b>
19.1.	論文および学会発表.....	65
19.2.	主要評価項目報告書・総括報告書.....	65
19.3.	研究終了.....	66
20.	<b>【APPENDIX】</b> .....	<b>66</b>
21.	<b>参考文献</b> .....	<b>66</b>

## 1. 目的とエンドポイント

既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する試験治療B群(ニボルマブ+ドセタキセル)併用療法の臨床的有用性を標準治療A群(ニボルマブ)単剤療法とのランダム化比較にて評価する。

### 第Ⅱ相部分

主要評価項目 : 6ヶ月無増悪生存割合、Grade3以上肺臓炎発生割合(12週以内)

副次評価項目 : 奏効割合、有害事象発生割合

### 第Ⅲ相部分

主要評価項目 : 全生存期間

副次評価項目 : 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

## 2. 背景と試験計画の根拠対象

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

本研究では非小細胞肺癌と診断された患者のうち、既治療の進行または再発で、少なくとも化学療法が1レジメン行われている患者を対象とする。これらの患者は、化学療法が治療の第一選択となる患者である。また、有効性及び安全性の評価が困難な病態を除外するため、選択・除外規準を設定し、試験対象集団を定めている。

#### 2.1.2. 対象疾患の背景

わが国における2012年の年間肺癌死亡数は約71,500人であり、男性で第1位、女性で第2位となっている。非小細胞肺癌は全肺癌の80-85%を占め、多くの患者が発見時には遠隔転移を有するもしくは根治的放射線照射不能の進行例であり、このような患者では薬物療法が治療の中心となる。

StageⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌の1次化学療法としては、プラチナ製剤を含む併用療法が標準治療として用いられるが、一旦奏効しても多くの患者で再発を来し、2次治療が検討される<sup>1</sup>。MulliroらによるRetrospective Reviewにおいてcommunity oncology settingで進行非小細胞肺癌患者は平均で2次治療まで抗癌剤による治療を受けていることが示されており<sup>2</sup>、2次治療あるいは2次治療以降に用いる有効で忍容性が高くQOLを損なわない治療開発が望まれている。

### 2.2. 本研究の標準治療

従来はプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対する標準治療はドセタキセルであった<sup>3,4</sup>。しかし、近年、プラチナ製剤を含む化学療法無効または奏効後に再発した非小細胞肺癌患者を対象としたニボルマブの第Ⅲ相試験が報告されている。1つは扁平上皮癌を対象としたドセタキセル(75 mg/m<sup>2</sup>)(3週毎) vs ニボルマブ(3 mg/kg)(2週毎)の比較試験(CheckMate017)において、主要評価項目である生存期間中央値がニボルマブ群 9.2ヶ月 vs ドセタキセル群 6.0ヶ月(HR:0.59, p<0.001)と統計学的有意差を認め、副次評価項目である無増悪生存期間においてもニボルマブ群 3.5ヶ月 vs ドセタキセル群 2.8ヶ月(HR:0.62, p<0.001)、奏効割合ニボルマブ群 20% vs ドセタキセル群 9%、(p=0.008)と統計学的有意差をもってニボルマブ群が有意に良好であった<sup>5</sup>。また、非扁平上皮癌を対象としたドセタキセル(75 mg/m<sup>2</sup>)(3週毎) vs ニボルマブ(3 mg/kg)(2週毎)の比較試験(CheckMate057)において、主要評価項目である生存期間中央値がニボルマブ群 12.2ヶ月 vs ドセタキセル群 9.4ヶ月(HR:0.73, p=0.0015)と統計学的有意差を認めニボルマブ群が有意に良好であった。副次評価項目である無増悪生存期間では統計学的有意差を認めなかったが、奏効割合はニボルマブ群 19% vs ドセタキセル群 12%(p=0.02)と統計学的有意差をもってニボルマブ群が有意に良好であった<sup>6</sup>。これらの結果から、プラチナ製剤を含む治療後の不応ないし再発例に対する非小細胞肺癌の化学療法としては従来のドセタキセルに代わって、ニボルマブ 3 mg/kg が標準治療として確立された。

本邦における非小細胞肺癌に対するドセタキセルの承認用量は 60 mg/m<sup>2</sup> であるが、日本人における 60 mg/m<sup>2</sup> のデータは欧米の 75 mg/m<sup>2</sup> のデータと有効性、安全性ともに遜色ない成績が報告されている。本邦にてドセタキセルとの比較として行われたプラチナ製剤を含む既治療進行非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとゲフィチニブの比較第Ⅲ相試験(V-15-32)ではドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> 群の無増悪生存期間中央値 2ヶ月、生存期間中央値 14ヶ月であった<sup>7</sup>。また、ドセタキセルとエルロチニブの比較第Ⅲ相試験(DELTA)では、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> 群の無増悪生存期間中央値 3.2ヶ月、生存期間中央値 12.2ヶ月であ

った<sup>8</sup>。さらに、EGFR 野生型例を対象とした解析において、奏効率 20%、無増悪生存期間中央値 2.9 ヶ月、生存期間中央値 10.1 ヶ月であった<sup>8</sup>。

### 2.3. 本研究の試験治療(ニボルマブ+ドセタキセル併用療法)

がん細胞は、免疫系を制御するチェックポイントを利用し、T細胞を抑制することによって、自身を防御する免疫逃避を獲得している。T細胞表面上にある重要な抑制性の免疫チェックポイント分子にCTLA-4やPD-1が存在し、これらの機能を阻害し、T細胞の抑制を解除して活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤の一つが、抗PD-1抗体であるニボルマブである。

一方、前臨床のモデルにおいて、タキサン系などの殺細胞性抗がん剤による化学療法により、がん細胞が死滅することで腫瘍特異的抗原が放出され、T細胞を活性化することが示されている<sup>9</sup>。また、動物モデルにおいて、化学療法により、腫瘍細胞はリンパ球が介在する殺細胞に敏感になるとの報告もある<sup>10</sup>。したがって、これらの化学療法の免疫賦活の側面と免疫チェックポイント阻害薬を併用することで、有効性の上乗せを期待できる可能性がある。すでに、いくつかの殺細胞性抗がん剤化学療法が、免疫チェックポイント阻害薬(抗CTLA-4抗体)の抗腫瘍効果を増強させるという報告があり、初回治療の非小細胞肺癌において化学療法と抗CTLA-4抗体との併用は第II相試験での効果が示されている<sup>11,12</sup>。

抗PD-1抗体薬と化学療法の併用については、Rizviらが「ニボルマブ」と「プラチナ製剤を含む化学療法」を併用した56例の第2相試験の結果を報告している。併用療法の安全性プロファイルは個々の治療、すなわち、ニボルマブ、化学療法の各々から予測される範囲であったこと、有望な2年生存率が観察されたことが報告されている<sup>13</sup>。また、Langerらは別の抗PD-1抗体薬(ペンブロリズマブ)とプラチナ製剤を含む化学療法(カルボプラチン/パクリタキセル)の併用療法に関する123例を対象としたランダム化第2相試験の結果を報告しているが、有望な生存率が得られると共に、安全性プロファイルは個々の治療から予測される範囲内で、耐用可能であった<sup>14</sup>。

日本人における臨床試験については、神田らがニボルマブと化学療法の併用に関する24例の第I相試験の結果を報告している<sup>15</sup>。甲状腺機能障害などの免疫関連有害事象はいずれもニボルマブ単剤と同程度の割合であり、血液毒性(白血球減少、貧血、血小板減少等)についても殺細胞性抗がん剤化学療法から予測される範囲内であった。24例のうち、ニボルマブとドセタキセルの併用に関する6例については奏効1例(16.5%)、病勢制御4例(66.7%)と二次治療として有望な効果が得られている。

ドセタキセルについては、CheckMate017およびCheckMate057以前は非小細胞癌に対する標準的な二次治療としてわが国でも長年使用されてきた薬剤である<sup>3,4</sup>。上述の通り、基礎研究から、化学療法が癌に対する免疫応答を賦活化させることが報告されており、化学療法と免疫チェックポイント阻害薬が相乗的に作用する可能性がある。そこで本研究は、CheckMate017およびCheckMate057の結果から新たな標準二次治療となったニボルマブに、化学療法ドセタキセルを併用することで有意な生存期間延長に寄与することを期待して行なわれる。

ただ、現段階でのニボルマブの承認要件では他の抗がん剤との併用が認められていない。そのため、この試験によりニボルマブ+ドセタキセル併用療法の優越性を証明することが、将来的にニボルマブの他抗がん剤との併用療法の保険収載につながるとされる。当該研究は、臨床研究法上の「特定臨床研究」に該当するとともに「先進医療B」として実施する。

### 2.4. 試験デザイン

本研究は既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する試験治療 B 群(ニボルマブ+ドセタキセル)併用療法(以後、試験治療 B 群)の有用性を、標準治療 A 群(ニボルマブ)単剤療法(以後、標準治療 A 群)を対照とする多施設共同ランダム化比較第 II/III 相試験である。

#### 2.4.1. ランダム化第 II/III 相試験デザインを採用した理由

これまでの標準二次治療ドセタキセル単剤、ならびに現在の標準二次治療ニボルマブ単剤のそれぞれに対して、本邦における使用経験と信頼できる安全性情報が得られている。免疫チェックポイント阻害薬と殺細胞性抗がん剤を併用した場合の安全性については、上述の通り、諸外国の第 II 相試験や本邦の第 I 相試験の結果から、両剤の安全性情報から予測される範囲の毒性プロファイルに留まることが予測される。しかしながら、もう少し本邦でのまとまったデータを得るべきであることから、第 III 相部分に先立ち、併用療法の安全性と有

効性を評価するためのランダム化第 II 相部分を設けた第 II/III 相試験デザインを採用する。第 II 相試験は限定された実施医療機関において患者登録を行い、第 II 相部分の結果から第 III 相に進むことが妥当と判断された場合のみ、第 III 相部分へ進む。ランダム化第 III 相部分は実施医療機関数を拡大して実施される。なお、ランダム化第 II 相部分で組み入れられた被験者は、ランダム化第 III 相部分の解析集団に含められる。

## 2.4.2. 第 II/III 相エンドポイントの設定根拠

### 【第 II 相部分】

主要評価項目：6 ヶ月無増悪生存割合、Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）

### 【第 III 相部分】

主要評価項目：全生存期間

第 III 相部分の主要評価項目は、本研究対象集団の真の評価項目と考えられる全生存期間とする。第 II 相部分の主要評価項目を設定した理由について以下に述べる。

第 II 相部分は併用療法の安全性と有効性を早期に確認することが目的となる。短期的な有効性のエンドポイントとしては、奏効割合もしくは無増悪生存期間が候補となる。上述の通り、基礎研究の結果から、殺細胞性化学療法は癌に対する免疫応答を賦活化させることが観察されており、さらに国内外の臨床試験において化学療法と免疫チェックポイント阻害薬とが相乗的に作用する可能性が観察されている。このような背景を併用療法のラシヨナーレとしていることから、免疫応答を賦活化させるまでに要する時間を考慮すると、短期的な腫瘍縮小効果を示す指標である奏効割合は、免疫チェックポイント阻害剤を含む治療法の評価において、全生存期間の代替エンドポイントであると考えるのはあまり合理的ではない。そこで本研究の第 II 相部分の主要評価項目は奏効割合ではなく、6 ヶ月無増悪生存割合とする。2.4.3 に述べるように、第 II 相部分の有効性の解析は、あらかじめ設定された閾値との比較により行われる。すなわち、単アームとして解析されるが、その目的のためには一時点の無増悪生存割合とした。「6 ヶ月」を採用した理由は、CheckMate017 および CheckMate057 の結果から、ニボルマブ単剤療法の無増悪生存期間はいずれも 6 ヶ月前後でプラトーに近くなる曲線を描いているため、その結果を勘案した。第 II 相部分の有効性解析の目的は、試験治療 B 群に不利益を与えていないかを確認し、不利益を与えていると判断されれば、無効中止を行うことで、試験を継続した場合に試験治療 B 群に登録される患者数を減らすことにある。併用療法の評価において、無増悪生存割合が全生存期間の代替エンドポイントになるかどうかは不明であるが、CheckMate017 および CheckMate057 の結果から、PFS と OS の傾向が大きく異なることはなく、無効中止の判断を誤って下す可能性は低いと考えられる。

さらに今回の第 II 相部分において、安全性の評価のために Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）を co-primary endpoint として設定する。日本人には有意に薬剤性肺臓炎の発生頻度が高いことは知られており、本邦においてはニボルマブ単剤でもドセタキセル単剤でも一定の割合で薬剤性肺臓炎が発生する。その割合が許容範囲を超えて高ければ、第 III 相部分に拡大すべきではない。ニボルマブでは薬剤性肺臓炎以外の有害事象として免疫関連事象が生じるが重篤な有害事象に至ることは少なく、また、ドセタキセルにおいては高頻度の有害事象として血液毒性が挙げられるが、G-CSF 等の投与などにより、重篤な事象には至らず対応可能である。なお、12 週以内の Grade3 以上肺臓炎としたのは評価上の目的からであるが、国内の非小細胞肺癌でのニボルマブ使用例における全例調査では、発現日中央値は投与後 43 日目であり、またドセタキセルが起こす肺臓炎についても 6~8 週以内に生じることが多く、発現の大部分は 12 週以内に生じていると考えられることから、この設定は妥当である。

本併用療法の第 III 相部分への拡大を決断する上で、無増悪生存割合ならびに Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）の両方があらかじめ定めた規準をクリアすることを条件とする。なお、併用療法の有害事象全体については、第 II 相部分の副次評価項目として効果・安全性評価委員会の審議を受ける。

## 2.4.3. 臨床的仮説と登録症例数設定根拠

### 第 II 相部の予定登録症例数

- ① 第 II 相部分の目的は本研究の対象に対して 試験治療 B 群が一定の有効性を有することを早期の段階で確認することである。前述の理由により第 II 相部分の主要評価項目は 6 ヶ月無増悪生存割合とするが、標準治

療 A 群と試験治療 B 群の直接比較を行うのではなく、試験治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合がヒストリカルコントロールと比較して著しく劣っていないことを確認する。これは、標準治療 A 群との直接比較による無効中止の判断は第 III 相試験の中間解析で行われることと、無増悪生存割合が全生存期間の代替エンドポイントになっているかどうかは確実ではないためである。つまり、第 II 相部分の 6 ヶ月無増悪生存割合において試験治療 B 群が標準治療 A 群を若干下回っていたとしても全生存期間での優越性が検証される可能性が低いとは言えない。しかし、第 II 相部分の試験治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合がヒストリカルコントロールと比べても著しく低い場合は、第 III 相試験に進める価値はないと判断することにする。効果・安全性評価委員会の審査の際は、標準治療 A 群の 6 ヶ月無増悪生存割合も参考として提示するが、第 II 相部分の主たる判断はヒストリカルコントロールとの比較により行う。CheckMate017 および CheckMate057 のニボルマブ単剤療法が無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線はいずれも 6 ヶ月前後でプラトーに近くなる曲線を描いており、その 6 ヶ月無増悪生存割合はいずれも 30~35%程度であった<sup>6,7</sup>。これらと無増悪生存割合が同等である必要はない一方で、これらの値を大きく下回るようであれば効果が不十分であるために第 III 相試験へ進める価値はないと判断する。KEYNOTE-10 試験の結果から、今後のペンブロリズマブ承認以降は、本研究には PD-L1 が発現していないもしくは低発現の被験者の登録が増えることが予想されるため、6 ヶ月無増悪生存割合は上記の 30~35%程度よりは劣ると思われる。そこで第 II 相部分の閾値 6 ヶ月無増悪生存割合を 20%、期待 6 ヶ月無増悪生存割合を 35%と設定する。片側有意水準 10%、検出力 85%とすると、試験治療 B 群の必要対象数は 46 例となるので、打ち切り例の存在も考慮して、第 II 相部分は試験治療 B 群 50 例に対して実施する。

- ② 第 II 相部分のもう一つの主要評価項目として、Grade3 以上肺臓炎発生割合(12 週以内)を評価する。本研究における肺臓炎発生割合の許容限界(閾値)は、7%と設定する。併用療法に期待する上乗せ効果(ハザード比 0.75)に見合い、かつ臨的に許容できる数字として 7%を設定した。もし 7%を上回ることが統計学的に示されるような $\geq$ G3 肺臓炎の発現率が観測された場合は、ニボルマブ+ドセタキセルに期待される OS 延長効果があっても臨床導入は困難と判断する。
- ③ 試験治療 B 群の登録例が 50 例となった時点で登録は一時中止する。6 ヶ月無増悪生存割合が帰無仮説を棄却できること、ならびに Grade3 以上肺臓炎発生割合(12 週以内)に関する正確な両側 80%信頼区間の下限値が 7%を下回ること、この 2 点が共に確認された後、第 III 相部分の登録を開始する。いずれかまたは両方が確認された場合は第 III 相部分には進まない。
- ④ なお、試験治療 B 群に 50 例が登録される時点で、6 ヶ月無増悪生存割合が閾値を棄却できることが明らかであり、かつ Grade3 以上肺臓炎発生割合(12 週以内)の両側 80%信頼区間の下限値が 7%未満になることが確実な場合は、50 例以降も登録を一時中止することなく、そのまま第 III 相部分の登録を継続する。ただし、この場合も第 II 相部分の効果・安全性評価委員会は開催して、第 II 相部分の主要評価項目に加え、副次評価項目の安全性情報等から第 III 相部分の継続可否の審議は行うことにする。

### 第 III 相部分の予定登録症例数

第 III 相部分の目的は、本研究の主たる研究仮説「試験治療 B 群の全生存期間が標準治療 A 群に対して優越性をもって延長される」を検討することである。CheckMate017 と CheckMate057 のニボルマブの生存期間中央値(それぞれ 9.2 ヶ月、12.2 ヶ月)<sup>5,6</sup>からプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するニボルマブ単剤療法の生存期間中央値を 10.5 ヶ月とし、プラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するドセタキセルと best supportive care の比較試験<sup>4</sup>における生存期間中央値(7.5 ヶ月 vs 4.6 ヶ月)からドセタキセルを併用することで、現在の支持療法の進歩も考慮し、3.5 ヶ月の生存期間延長を期待し、本研究では、標準治療 A 群の生存期間中央値を 10.5 ヶ月、試験治療 B 群の生存期間中央値は 14.0 ヶ月と設定した。これは指数分布を仮定するとき、ハザード比 0.75 に相当する。

有意水準片側 5%、検出力 80%とすると、299 のイベントが必要になる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年のとき、計 338 例(1 群 169 例)が必要である。よって 350 例を予定登録症例数とする。

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

本研究で用いる薬剤はいずれも本研究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る。有効性の点から、試験治療 B 群に割り付けられた場合には、標準治療 A 群よりも、全生存期間、無増悪生存期間、奏効割合が有意に上回る可能性がある。

2.5.2. 予想される危険と不利益

標準治療 A 群は試験に参加することで、ニボルマブによる有害事象以外に不利益は生じないと思われる。試験治療 B 群に割り付けられた場合は、ニボルマブの有害事象に加え、好中球減少、発熱性好中球減少症の発症頻度はドセタキセル単剤治療と比べ高いと予想される。

これらの化学療法に伴う薬物有害反応のリスク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」などが設定されている。本研究では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務付けられており、有害事象が予期された範囲内かどうかを研究事務局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「10.有害事象の報告」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とられている。

さらに、本研究で規定された検査などは通常の日常診療の範囲を越えるものではないため、特に不利益とは考えられない。

2.6. 本研究の意義

試験治療 B 群が標準治療 A 群に対し優越性が証明できた場合、試験治療 B 群が標準治療となる。

優越性が証明できなかった場合、標準治療 A 群が引き続き有用な治療法であると結論する。

以上のことから本研究を実施し、この治療群における有効性と安全性のバランスのとれたレジメンの開発を行うことは極めて意義が高いと考えられる。

3. 本研究で用いる規準・定義

病期分類は UICC による TNM 分類第 8 版に従う。組織分類については、肺癌取扱い規約第 8 版中の WHO 分類 2015 年版に従う。

3.1. 病期分類規準 (UICC-TNM 第 8 版)

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 <i>in situ</i> ): 肺野型の場合は、充実成分径 0 cm かつ病変全体径 ≤ 3 cm
T1	腫瘍の充実成分径 ≤ 3 cm、肺または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認められない (すなわち主気管支に及んでいない) T1mi 微小浸潤性腺癌: 部分充実型を示し、充実成分径 ≤ 0.5 cm かつ病変全体径 ≤ 3 cm T1a 充実成分径 ≤ 1 cm かつ Tis・T1mi には相当しない T1b 充実成分径 > 1 cm かつ ≤ 2 cm T1c 充実成分径 > 2 cm かつ ≤ 3 cm
T2	充実成分径 > 3 cm かつ ≤ 5 cm、または充実成分径 ≤ 3 cm でも以下のいずれかであるもの ・主気管支に及ぶが気管分岐部には及ばない ・臓側胸膜に浸潤 ・肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺が閉塞性肺炎がある T2a 充実成分径 > 3 cm かつ ≤ 4 cm T2b 充実成分径 > 4 cm かつ ≤ 5 cm
T3	充実成分径 > 5 cm かつ ≤ 7 cm、または充実成分径 ≤ 5 cm でも以下のいずれかであるもの ・壁側胸膜、胸壁 (superior sulcus tumor を含む)、横隔神経、心膜のいずれかに直接浸潤 ・同一葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	充実成分径 > 7 cm、または大きさを問わず横隔膜、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/または気管分岐下リンパ節への転移
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**

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、胸膜または心膜の結節、悪性胸水(同側・対側)、悪性心嚢水 M1b 肺以外の一臓器への単発遠隔転移がある M1c 肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移がある

表 3.1. 病期分類

病期	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
0期	Tis	N0	M0
I A期	T1	N0	M0
I A1期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
I A2期	T1b	N0	M0
I A3期	T1c	N0	M0
I B期	T2a	N0	M0
II A期	T2b	N0	M0
II B期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III A期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
III B期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
III C期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV期	AnyT	Any N	M1
IV A期	AnyT	Any N	M1a
	AnyT	Any N	M1b
IV B期	AnyT	Any N	M1c

### 3.2. 組織分類(肺癌取扱い規約第 8 版)

本研究の対象を網掛けで示す。

- 1) 腺癌 Adenocarcinoma
- 2) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- 3) 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumours
  - 小細胞癌 Small cell carcinoma
    - 混合型小細胞癌 Combined small cell carcinoma
    - 大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma
      - 混合型大細胞神経内分泌癌 Combined large cell neuroendocrine carcinoma
  - カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumours
    - 定型カルチノイド Typical carcinoid
    - 異型カルチノイド Atypical carcinoid
  - 前浸潤性病変 Preinvasive lesion
    - びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
- 4) 大細胞癌 Large cell carcinoma
- 5) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- 6) 肉腫様癌 Sarcomatoid carcinoma
  - 多形癌 Pleomorphic carcinoma
  - 紡錘細胞癌 Spindle cell carcinoma
  - 巨細胞癌 Giant carcinoma
  - 癌肉腫 Carcinosarcoma
  - 肺芽腫 Pulmonary blastoma
- 7) 分類不能癌 Other and unclassified carcinoma
- 8) 唾液腺型腫瘍 Salivary gland-type tumours
  - 粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma
  - 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma
  - 上皮筋上皮癌 Epithelial-myoepithelial carcinoma
  - 多形腺腫 Pleomorphic adenoma

### 3.3. Performance Status (PS)

本研究では ECOG 分類規準の Performance Status にて評価する。

PS	内 容
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

### 3.4. ポリソルベート 80 含有製剤

ポリソルベート 80 含有製剤のリスト(2013 年 10 月現在)を以下に示す。

薬剤アレルギーの既往がある場合には、該当する薬剤にポリソルベート 80 が含まれているかどうかを添付文書等で確認した上で、除外規準に該当するかどうかを判断すること(ポリソルベート 80 を含む薬剤に対して

過敏症の既往歴がある場合は不適格。

薬効分類名		商品名
212	不整脈用剤	アンカロン注 150
219	その他の循環器用薬	エコナール注
239	その他の消化器用薬	レミケード点滴静注用 100
241	脳下垂体ホルモン剤	プロイメンド点滴静注用 150mg
245	副腎ホルモン	ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL、ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL、メサドロン注 2mg、メサドロン注 3mg、リンデロン懸濁注
248	混合ホルモン剤	ボセルモン結晶浮遊液 5.0mg
249	その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	リュープリン SR 注射用キット 11.25、リュープリン注射用 1.88、リュープリン注射用 3.75、リュープリン注射用キット 1.88、リュープリン注射用キット 3.75
311	ビタミン A および D 剤	ロカルトロール注 0.5、ロカルトロール注 1
317	混合ビタミン剤(ビタミン A・D 混合製剤を除く)	オーツカ MV 注、ダイメジン・マルチ注、ネオラミン・マルチ V 注射用、ビタジェクト注キット
325	たん白アミノ酸製剤	エルネオパ 1 号輸液、エルネオパ 2 号輸液、ネオパレン 1 号輸液、ネオパレン 2 号輸液、フルカリック 1 号輸液、フルカリック 2 号輸液、フルカリック 3 号輸液
339	その他の血液・体腔用薬	グラン注射液 75、グラン注射液 150、グラン注射液 M300、グランシリンジ 75、グランシリンジ 150、グランシリンジ M300、ノイアップ注 25、ノイアップ注 50、ノイアップ注 100、ノイアップ注 250、フィルグラスチム BS 注 75g シリンジ「NK」、フィルグラスチム BS 注 150g シリンジ「NK」、フィルグラスチム BS 注 300g シリンジ「NK」、フィルグラスチム BS 注 75g シリンジ「テバ」、フィルグラスチム BS 注 150g シリンジ「テバ」、フィルグラスチム BS 注 300g シリンジ「テバ」、フィルグラスチム BS 注 75g シリンジ「モチダ」、フィルグラスチム BS 注 150g シリンジ「モチダ」、フィルグラスチム BS 注 300g シリンジ「モチダ」、フィルグラスチム BS 注 75g シリンジ「F」、フィルグラスチム BS 注 150g シリンジ「F」、フィルグラスチム BS 注 300g シリンジ「F」
395	酵素製剤	アウドラザイム点滴静注液 2.9mg、アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万、アクチバシン注 2400 万、グルトパ注 600 万、グルトパ注 1200 万、グルトパ注 2400 万、セレザイム注 200U、セレザイム静注用 400 単位、ナグラザイム点滴静注液 5mg、マイオザイム点滴静注用 50mg
399	他に分類されない代謝用医薬品	イラリス皮下注用 150mg、エスポー注射液 750、エスポー注射液 1500、エスポー注射液 3000、エスポー注射液 750 シリンジ、エスポー注射液 1500 シリンジ、エスポー注射液 3000 シリンジ、エスポー皮下用 6000、エスポー皮下用 9000、エスポー皮下用 12000、エスポー皮下用 24000、エスポー皮下用 6000 シリンジ、エスポー皮下用 9000 シリンジ、エスポー皮下用 12000 シリンジ、エスポー皮下用 24000 シリンジ、エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 1500「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 3000「JCR」、エルカ筋注 10 単位、シンポニー皮下注 50mg シリンジ、ステラール皮下注 45mg シリンジ、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL、ネスブ注射液 10 µg/1mL プラシリンジ、ネスブ注射液 15 µg/1mL プラシリンジ、ネスブ注射液 20 µg/1mL プラシリンジ、ネスブ注射液 30 µg/1mL プラシリンジ、ネスブ注射液 40 µg/1mL プラシリンジ、ネスブ注射液 60 µg/0.6mL プラシリンジ、ネスブ注射液 120 µg/0.6mL プラシリンジ、ネスブ注射液 180 µg/0.9mL プラシリンジ
421	アルキル化剤	テモダール点滴静注用 100mg
424	抗腫瘍性植物成分製剤	エトボシド点滴静注 100mg「タイヨー」、エトボシド点滴静注液 100mg「DK」、エトボシド点滴静注液 100mg「SN」、エトボシド点滴静注液 100mg「サンド」、ペブシド注 100mg、ラストット注 100mg/5mL、タキソテール点滴静注用 80mg、タキソテール点滴静注用 20mg、ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL、ワンタキソテール点滴静注 80mg/4mL、ドセタキセル点滴静注液 20mg/2mL「サンド」、ドセタキセル点滴静注液 80mg/8mL「サンド」、ドセタキセル点滴静注用 80mg「あすか」、ドセタキセル点滴静注用 20mg「あすか」
429	その他の腫瘍用薬	リツキサン注 10mg/mL(100mg/10mL)、リツキサン注 10mg/mL(500mg/50mL)、アービタックス注射液 100mg、トリーセル点滴静注液 25mg、ポテリジオ点滴静注 20mg、アーゼラ点滴静注液 100mg、アーゼラ点滴静注液 1000mg
430	放射性医薬品	アドステロール-I131 注射液、インジウム(111In)オキシソリン液
631	ワクチン類	イモバックスポリオ皮下注、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.25mL、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」0.5mL、エイムゲン、エンセバック皮下注用、ガーダシル水性懸濁筋注、ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ、プレバナー13水性懸濁注

薬効分類名		商品名
634	血液製剤類	アドベイト注射用 250、アドベイト注射用 500、アドベイト注射用 1000、アドベイト注射用 2000、コージネイト FS バイオセット注 250、コージネイト FS バイオセット注 500、コージネイト FS バイオセット注 1000、コージネイト FS バイオセット注 2000、ノボセブン HI 静注用 1mg、ノボセブン HI 静注用 2mg、ノボセブン HI 静注用 5mg、ベネフィクス静注用 500、ベネフィクス静注用 1000、ベネフィクス静注用 2000
639	その他の生物学的製剤	アクテムラ点滴静注用 80mg、アクテムラ点滴静注用 200mg、アクテムラ点滴静注用 400mg、アクテムラ皮下注 162mg シリンジ、アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター、イムシスト膀胱注用 81mg、イムネース注 35、オーアイエフ注射用 250 万 IU、オーアイエフ注射用 500 万 IU、サイモグロブリン点滴静注用 25mg、スミフェロン注バイアル 300 万 IU、スミフェロン注バイアル 600 万 IU、スミフェロン注 DS300 万 IU、スミフェロン注 DS600 万 IU、ソリリス点滴静注 300mg、ペガシス皮下注 90g、ペガシス皮下注 180g、ペグイントロン皮下注用 50g/0.5mL 用、ペグイントロン皮下注用 100g/0.5mL 用、ペグイントロン皮下注用 150g/0.5mL 用

#### 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で非小細胞肺癌であることが確認されている(「3.2.組織分類」参照)。
- 2) 少なくとも 1 レジメンの化学療法歴のある、IIIB 期・IIIC 期・IV 期・術後再発である(臨床病期は TNM 分類第 8 版に従う)。
- 3) 前治療歴が 2 レジメン以内である症例。EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 治療、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK-TKI 治療はレジメン数にカウントしない。  
 なお、maintenance 治療は continuous maintenance は 1 レジメン、switch maintenance は 2 レジメンとカウントする。
  - ・ EGFR 遺伝子変異陽性(Exon19 欠失または L858R 陽性)症例については、少なくとも 1 レジメン以上の EGFR-TKI 治療後で増悪が確認され、1 週間経過しているもの。
  - ・ ALK 遺伝子転座陽性症例については、少なくとも 1 レジメン以上の ALK-TKI 治療後で増悪が確認され、1 週間経過しているもの。
  - ・ ドライバー遺伝子変異陽性の場合、肺癌診療ガイドラインで推奨される TKI 治療が先行されていること(遺伝子変異ごとに、それぞれ 1 次または 2 次治療まで、具体的に推奨される TKI 治療が終了していること)。
  - ・ 術後補助化学療法が行われた症例は最終投与日から 1 年以内、術前補助化学療法が行われた症例は手術日から 1 年以内に再発した場合、補助化学療法を 1 レジメンとしてカウントする。ただし UFT はレジメンに含めない。
- 4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。
- 5) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~1 である。
- 6) 病変を有する患者。ただし測定可能病変の有無は問わない。
- 7) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
  - ・ 胸水に関しては、タルク、抗菌薬、OK432(これ以外の抗がん剤は不可)の胸腔内注入後、排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade 3 以上の胸水がみられない場合は登録可能とする。
- 8) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 9) 登録前 6 週間以内に根治的放射線照射を、または登録前 2 週間以内に局所の姑息的照射を施行されていない。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 好中球数(分節核球+桿状核球)  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録前検査の 14 日以内に輸血が施行されていない)
  - 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  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$

⑦ 血清クレアチニン $\leq$ 1.5 mg/dL

⑧ 室内気にて SpO<sub>2</sub> $\geq$ 92%。ただし、SpO<sub>2</sub><92%の場合、PaO<sub>2</sub> $\geq$ 60 torr を満たせば適格とする。

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) ドセタキセルの投与を受けた治療歴がある。
- 2) PD-1、PD-L1 または細胞障害性 T リンパ球 4 (CTLA-4) などの T 細胞副調節蛋白(免疫チェックポイント)をターゲットとする抗体/薬剤を用いた治療歴がある。ただし、癌ワクチンによる治療歴は許容される。
- 3) 免疫抑制剤(ステロイドなど)による治療を受けている患者(ただし、治療の開始前に当該薬剤を漸減中止することができる患者は許容される。また副腎機能不全を有する患者では、生理学的機能の維持を目的として、プレドニゾロン換算として 5mg 以下のステロイド補充療法を実施することは許容される)(また治療開始後に制吐目的等でのステロイドの使用は許容される)。
- 4) 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 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 5) 全身の治療を要する感染症を有する。
- 6) 登録時に腋窩温で 38°C以上の発熱を有する。
- 7) 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。
- 8) 有症状の脳転移を有する(ただし、臨床的に安定している脳転移症例では登録可とする)。
- 9) 免疫賦活薬の投与で悪化する可能性がある活動性の自己免疫疾患を有する。
  - ・免疫抑制治療を必要としない 1 型糖尿病、尋常性白斑、乾癬、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症を有する患者は適格とする。
  - ・コルチコステロイドによるホルモン補充療法を必要とする患者のうち、コルチコステロイドがホルモン補充のみを目的として使用され、かつ 1 日の用量がプレドニゾロン換算で 5mg 以下の患者は適格とする。
  - ・全身曝露量が最少となることが知られている投与経路でのステロイド投与(局所、経鼻、眼内、または吸入投与)は許容される。
- 10) コントロール不良の糖尿病または高血圧症を合併している。
- 11) 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 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 12) 急性または慢性の重大な感染症。特に以下に該当する場合。
  - ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査陽性である。または後天性免疫不全症候群を有する。
  - ・スクリーニング時の B 型肝炎ウイルス(HBV)または C 型肝炎ウイルス(HCV)感染(HBV 表面抗原(HBV<sub>s</sub>Ag)陽性または抗 HCV 抗体スクリーニング検査陽性時の HCVRNA 陽性)。
- 13) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症(放射線肺臓炎、放射線肺線維症を含む)を有する。
- 14) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する。
- 15) ポリソルベート 80 を含む薬剤に対して過敏症の既往歴がある(「3.3.ポリソルベート 80 含有薬剤」参照)。
- 16) アルブミンに対し過敏症の既往歴がある。
- 17) 妊娠中または避妊の意志がない、または授乳中の女性。
- 18) その他、研究責任医師/研究分担医師が本研究の参加に不適当と考える症例。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

#### 5.1.1. EDC システムの使用

本研究では症例登録、データの収集、記録、症例報告書の作成には EDC (Electronic Data Capture) システムを使用する。本実施計画書において、症例報告書は電子症例報告書に、症例報告書への記載は、電子症例報告書への入力に、症例報告書への署名は電子症例報告書への電子署名にそれぞれ読み替える。また、症例報告書の原本及び症例報告書の写しとは、EDC システムで作成した電子ファイル又はその電磁的な写し(コピーされたファイル)とし、研究代表医師又は研究責任医師が保管するのはその電子ファイルが記録された電磁的記録媒体(CD-ROM 等)とする。

#### 5.1.2. 実施医療機関

下記の手順で登録を行う。

- 1) 患者から文書による同意を取得し、本研究への適格性を確認する。
- 2) 研究責任医師／研究分担医師または臨床試験コーディネーターは、EDC システムに割付調整因子を含む患者背景・適格規準・除外規準等の必要な情報を入力し、それらが正しいことを確認後に、データを送信する。
- 3) EDC システムから、登録結果として、登録番号、割付群および体重・体表面積から算出された各薬剤の参考投与量を入力する。

##### 【登録先】

データセンター

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

##### 【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・谷口友理 横浜市立市民病院 呼吸器内科

TEL: 045 -316 -4580 FAX: 045 -316 -6580

E-mail: [REDACTED]

#### 5.1.3. 登録に際しての注意事項

- 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。

### 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ランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①PS(0 vs. 1)、②組織型(扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)、③性別(男性 vs. 女性)、④EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座(なし vs. あり vs. 不明)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にて割付する。

ランダム化は EDC システムを介したランダム割付システムを使用する。EDC システム及びランダム割付システムは、原則として 24 時間 365 日利用可能とする。ランダム割付の詳細な手順は実施医療機関の研究者に知らせない。データセンターは、EDC システム及びランダム割付システムのシステム障害に備えて、FAX による緊急時登録及び割付手順を設定し、システムが復旧後、速やかに登録情報、割付結果を EDC システムに代行入力する。

## 6. 治療計画と治療変更規準

被験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研究責任医師／研究分担医師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（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 7 日以内にプロトコル治療を開始する。

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」として電子症例報告書にて報告する。

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研究責任医師／研究分担医師の判断による。

EGFR 遺伝子変異（エクソン 19 欠失変異、エクソン 21 の L858R 変異の少なくとも 1 つ）があり、EGFR-TKI 単剤が前治療として投与されている場合もしくは ALK 融合遺伝子陽性があり、ALK-TKI 単剤が前治療として投与されている場合、その他肺癌診療ガイドラインにて推奨される TKI 治療が先行して投与されている場合は最終投与より 7 日以降に登録する。

「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

##### ・ニボルマブ

※標準治療 A 群のニボルマブについては、「市販薬」を使用し保険請求すること。試験治療 B 群のニボルマブについては、小野薬品工業株式会社から無償提供される「試験薬」を使用すること。保険請求はできないので注意すること。

「市販薬」と「試験薬」を明確に区別して使用・管理するよう注意を要する。

##### ・ドセタキセル

※試験治療 B 群のドセタキセルについては「市販薬」を使用し保険請求すること。製薬情報については添付文書を参照する。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（13.8.参照）

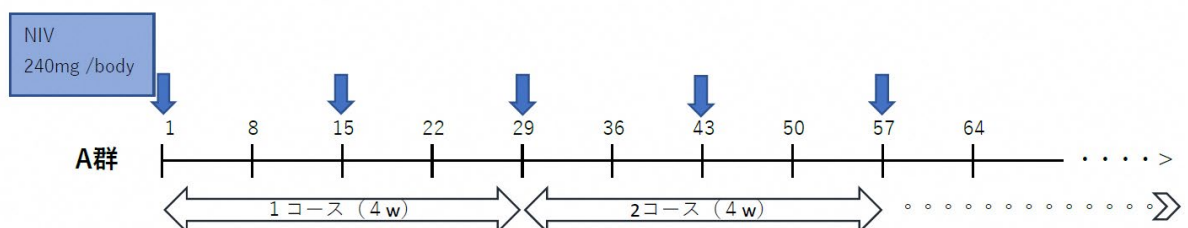
#### 6.1.1. 治療計画

- 1) 標準治療 A 群では 4 週 1 コースとして「プロトコル治療中止の規準」に該当しない限り、治療を継続する。コース数に上限は設けない。
- 2) 試験治療 B 群では 4 週 1 コースとして「プロトコル治療中止の規準」に該当しない限り、治療を継続する。コース数に上限は設けない。
- 3) 治療は入院治療・外来治療の別は問わない。

#### 6.1.2. 標準治療 A 群:ニボルマブ単剤療法

登録後、7 日以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして「プロトコル治療中止規準」に該当しない限り、治療を継続する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ニボルマブ	240 mg/body	div	day 1, 15



- ・ ニボルマブは添付文書に従って調整し、1 回 240 mg/body を 30 分以上で点滴静注し、13 日間休薬す

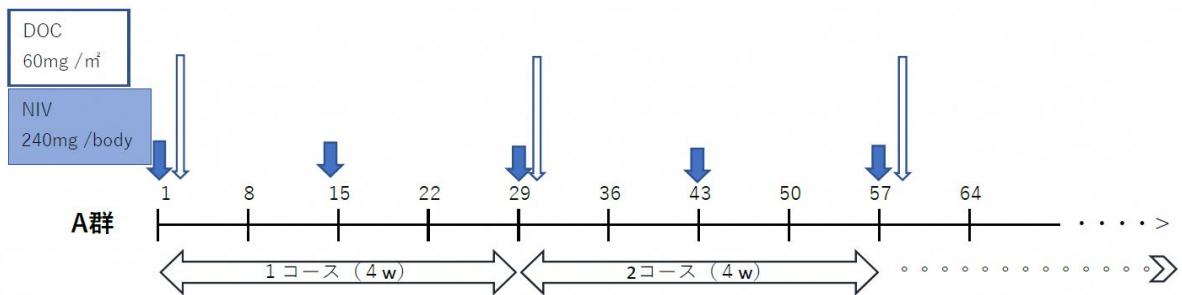
る。

- ニボルマブ投与について、推奨される前投薬はない。
- ニボルマブ投与中は注入反応について被験者を注意深くモニタリングする。急性の注入反応が認められた被験者は、6.1.4.に従って処置する。

6.1.3. 試験治療 B 群:ニボルマブ+ドセタキセル併用療法

登録後、7 日以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 4 週 1 コースとして「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り、治療を継続する。

薬剤	投与量	投与法	投与日
ニボルマブ	240 mg/body	div	day 1, 15
ドセタキセル	60 mg/m <sup>2</sup>	div	day1



- ニボルマブは添付文書に従って調整し、1 回 240 mg/body を 30 分以上で点滴静注し、13 日間休薬する。
- ドセタキセルは添付文書に従って調整し、1 回 60 mg/m<sup>2</sup>を 60 分間で点滴静注を行う。体表面積(DuBois の式)から計算された投与量は、1 mg/body 単位で切り捨てて決定する。ただし、ドセタキセルの添付溶液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な被験者に投与する場合には、5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水を用いて調整すること。
- 投与はまずニボルマブ 240 mg/body を先に行う。その後、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>を投与とする。ドセタキセルに対する制吐剤などの投与は各実施医療機関の投与方法に一任し規定しない。

【投与方法の一例】

生食 100ml+ニボルマブ 240 mg/body (オブジーボ <sup>®</sup> )	30 分以上かけて div.
↓	
生食 50ml+デキサメタゾン 6.6mg(デキサート <sup>®</sup> 6.6 mg)	30 分かけて div.
↓	
生食 250ml+ドセタキセル 60 mg/m <sup>2</sup> (タキソテール <sup>®</sup> )	60 分以上かけて div.

- 治療開始後に、登録時の体重に比して±10%以上の体重変動がみられた場合は、体表面積(DuBois の式)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%以上の体重変動がみられた場合、体表面積(DuBois の式)を再計算して投与量を決定する。
- ニボルマブ投与について、推奨される前投薬はない。
- ニボルマブ投与中は注入反応について被験者を注意深くモニタリングする。急性の注入反応が認められた被験者は、6.1.4.に従って処置する。

6.1.4. ニボルマブに関連した注入反応

ニボルマブはヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含んでいるため、免疫原性を示す、又は注入反応又は過敏性反応を引き起こす可能性は低い。しかし、これらの反応が発現した場合、発熱、悪寒、硬直、頭痛、発疹、掻痒感、関節痛、低血圧、高血圧、気管支痙攣、又はその他の症状が現れることがある。重篤な有害事象の規準を満たす場合は重篤な有害事象として報告する。注入反応は CTCAE Ver4.0 に従い、グレード分類を行う。

**Grade1 の症状: (軽度の反応、投与の中断、治療介入は必要ない)**

症状の回復まで、被験者のベッドサイドに付き添い、観察を継続すること。その後の投与においては、以下の予防薬の前投薬が推奨される。ニボルマブの投与 30 分以上前にジフェンヒドラミン 50mg(又は相当量)及び/又はアセトアミノフェン 325~1000mg

**Grade2 の症状: (治療又は投与中断を要するが、対症療法[抗ヒスタミン剤、非ステロイド性抗炎症薬、麻酔薬、副腎皮質ホルモン、気管支拡張剤、補液等]に対し速やかに反応した中等度の反応、24 時間以内の予防投与が適応となる)**

ニボルマブの投与を中断し、生理食塩水の静脈内投与を開始の上、ジフェンヒドラミン 50mgIV(又は相当量)及び/又はアセトアミノフェン 325~1000mg を投与する。症状の消失までベッドサイドに付き添い、被験者の観察を行う。必要に応じて、副腎皮質ホルモン及び/又は気管支拡張剤の投与も行う。投与を中断した場合、症状が消失した後に元の投与速度の 50%で投与再開し、30 分間新たな症状が見られない場合は元の投与速度まで注入速度を上昇させることができる。注意深く被験者の観察を行うこと。症状が再発した場合、その来院ではそれ以上のニボルマブの投与を行わない。ジフェンヒドラミン 50mg を静脈内投与し、症状の消失までベッドサイドに付き添い、被験者の観察を行う。

その後の投与においては以下の予防薬の前投与が推奨される。

ニボルマブの投与 30 分以上前にジフェンヒドラミン 50mg(又は相当量)及び/又はアセトアミノフェン 325~1000mg を投与すること。必要に応じて副腎皮質ホルモン(ソル・コーテフ最大 25mg 又は相当量)を使用する。

**Grade3 又は 4 の症状: (重度の反応。Grade3:長期[すなわち、対症療法及び/又は投与中断に対し直ちに反応しない]、最初の改善後症状の再発がある、他の臨床的続発症のため入院が適応となる[例、腎機能障害、肺浸潤]。Grade4:生命を脅かす、昇圧剤又は換気補助が適応となる。)**

直ちにニボルマブの投与を中止すること。生理食塩水の静脈内投与を開始し、以下の治療を行う。

必要に応じ、気管支拡張薬、エピネフリン(皮下投与では 1:1000 溶液の 0.2~1mg、IV では 1:10000 溶液の 0.1~0.25mg を低速投与)、及び/又はジフェンヒドラミン 50mgIV とメチルプレドニゾロン 100mgIV(又は相当量)の併用投与を推奨する。再発の恐れがないと医師が確認するまで被験者の観察を行うこと。ニボルマブは永久的に中止する。医師は、アナフィラキシーの治療に関する実施医療機関のガイドラインに従うこと。症状の消失までベッドサイドに付き添い、被験者の観察を行う。

遅発性過敏性症状の場合(投与から 1 週間以内の限局性又は全身性の搔痒症の出現等)対症療法を行うこと(経口抗ヒスタミン剤、又は副腎皮質ホルモン等)。

**6.2. プロトコール治療中止・規準****6.2.1. プロトコール治療完了の定義**

本研究では、両群とも中止規準に該当しなければプロトコール治療は継続するためプロトコール中止規準のみ規定する。

**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) プロトコール治療無効と判断

原則、1 回目の RECIST PD をもって中止とする。

ただし、ニボルマブでは RECIST Ver1.1 で PD と判断されても臨床効果が得られる場合があるので、下記を全て満たす場合には、1 回目の RECIST PD をもってただちに無効とは判断しなくてもよい(この判定規準は標準治療 A 群、試験治療 B 群ともに適用する)。

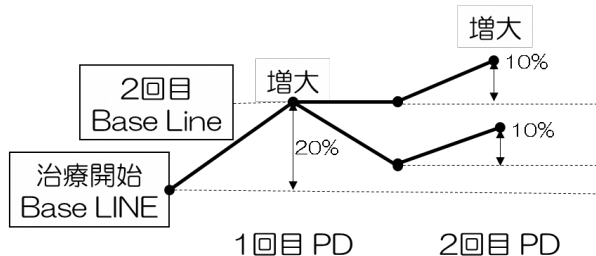
- 臨床効果が得られ、急速な疾患進行は認められないと研究責任医師/研究分担医師が評価した場合
- 被験者が投与継続を希望した場合
- コース開始規準を満たしている場合

なお、1 回目の RECIST PD で無効と判断しない場合においても、以下の 2 回目 PD 判定規準に該当した場合には、ただちに無効と判断する。

## 【2回目 PD 判定規準】

RECIST Ver1.1 に準じて 1 回目 PD 確認後も治療継続した場合の 2 回目 PD 判定中止規準については以下を適応する。なお、判断に迷う事例においては研究事務局へ問い合わせること。

- ① 1 回目 PD と判定した評価時の径和と比較し、10%以上の増加かつ 5mm 以上の増大が認められた場合
- ② 1 回目 PD 判定以降に測定された最小径和と比較し、10%以上の増加かつ 5mm 以上の増大が認められた場合



- 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 における「貧血」「骨髓細胞減少」「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 Grade1 に改善しない、又は全身療法必要とする、薬剤に関連した Grade2 のぶどう膜炎、眼痛又は霧視が認められた場合
  - ③ 投与延期及びステロイドによる全身療法にも関わらず回復しない Grade2 以上の肺臓炎が認められた場合
  - ④ 薬剤に関連した Grade3 の気管支痙攣、アレルギー反応及び、注入に伴う反応、注射部位反応、下痢、大腸炎、ニューロパチーが認められた場合
  - ⑤ 7日を超えて持続する、薬剤に関連した④以外の Grade3 の有害事象が認められた場合。ただし、内分泌障害及び臨床検査値異常を除く。
  - ⑥ 薬剤に関連した Grade3 の内分泌障害がホルモン補充療法のみにより適切に管理されている場合は、投与中止を必要としない
  - ⑦ 薬剤に関連した Grade3 の臨床検査値異常のうち、以下の場合は、投与中止する
    - ・7日を超える、又は出血を伴う、Grade3 の血小板減少
    - ・以下の規準を満たす薬剤に関連した肝機能検査異常は投与を中止する  
(ニボルマブ適正使用ガイドの対処法も参照)
      - ・2週間を超える AST 又は ALT > 200IU/L
      - ・AST 又は ALT > 400IU/L
      - ・T-Bil > 5.0mg/dL
      - ・AST 又は ALT > 120IU/L、かつ T-Bil > 2.0mg/dL
  - ⑧ 前コースのニボルマブ day1 を起点として day42 までにコース開始できなかった場合
  - ⑨ 治療変更規準で 2 段階にわたり減量してもさらなる減量規準に抵触した場合
  - ⑩ 治療変更規準以外で、有害事象により、研究責任医師／研究分担医師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、被験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、被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・登録後、プロトコール治療開始前の被験者拒否の場合
  - ・プロトコール治療中の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
- 5) 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した場合など

プロトコル治療中止日は、研究責任医師／研究分担医師がプロトコル治療中止と判断した日とするが、画像診断上で増悪にて無効と判断された場合は、その確定した検査日をもって中止日とする。

プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として研究分担医師のみで決定するのではなく、研究責任医師に相談するなど、必ず 2 名以上で確認すること。

### 6.3. 治療変更規準

#### 6.3.1. 治療変更規準: 標準治療 A 群

##### 1) 標準治療 A 群における治療変更規準

ニボルマブ 240 mg/body div day 1, 15

##### 2) コース開始規準

コース開始当日もしくはその前日に、以下の条件(表 6.3.1.a)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コース開始を延期する。

コース開始予定日は前コースのニボルマブ投与から 13 日以上の間隔をおく。

前コースのニボルマブ day1 を起点として day42 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。

表 6.3.1.a コース開始規準(A 群)

PS	0-2
体温(腋窩温を用いる)	≤38°C
好中球(桿状核球+分節核球)数	≥1,500 /mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥8.0 g/dL
血小板数	≥10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	≤100 IU/L
ALT	≤100 IU/L
総ビリルビン	≤2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≤1.5 mg/dL
疲労・倦怠感・悪心・脱毛・便秘	≤Grade 2
アルブミン	≥2.0 g/dL
肺臓炎	発現なし
その他の非血液毒性	全て Grade1 以下

##### 3) day15 投与開始規準

day15 当日もしくはその前日に、以下の条件(表 6.3.1.b)をすべて満たすことを確認の上、ニボルマブを投与する。day15 投与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。

day15 投与予定日を day 1 として day 14 までに投与できなかった場合は day15 のニボルマブは投与スキップとし、翌日以降次コース開始する。

day15 投与予定日を day1 として投与開始規準を満たさず day28 までに投与できなかった場合はプロトコル治療を中止する。

表 6.3.1.b day15 投与規準(A 群)

PS	0-2
体温(腋窩温を用いる)	≤38°C
好中球(桿状核球+分節核球)数	≥1,000 /mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥8.0 g/dL
血小板数	≥10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	≤100 IU/L
ALT	≤100 IU/L

総ビリルビン	≤2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≤1.5 mg/dL
疲労・倦怠感・悪心・脱毛・便秘	≤Grade 2
アルブミン	≥2.0 g/dL
肺臓炎	発現なし
その他の非血液毒性	全て Grade1 以下

#### 4) 減量規準

標準治療 A 群の減量規準は設けない。

### 6.3.2. 試験治療 B 群における治療変更規準

#### 1) 試験治療 B 群の用量レベル

ドセタキセル

薬剤	用量レベル	用量・用法
ドセタキセル	レベル 0(全量)	60 mg/m <sup>2</sup>
	レベル-1	50 mg/m <sup>2</sup>
	レベル-2	40 mg/m <sup>2</sup>

※ニボルマブは、標準治療A群同様

#### 2) コース開始規準

コース開始当日もしくはその前日に、以下の条件(表 6.3.2.a)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。

コース開始予定日は前コースのニボルマブ投与から 13 日以上の間隔をおく。

前コースのドセタキセル+ニボルマブ day1 を起点として day42 までにコース開始できなかった場合はプロトコール治療を中止する。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。

プロトコール治療内のニボルマブ単剤のみもしくはドセタキセル単剤のみの継続は許容しないが、プロトコール治療中止後の治療は 6.5.に記載してある通り、制限しない。

表 6.3.2.a コース開始規準(B 群)

PS	0-2
体温(腋窩温を用いる)	≤38°C
好中球(桿状核球+分節核球)数	≥1,500 /mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥8.0 g/dL
血小板数	≥10 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	≤100 IU/L
ALT	≤100 IU/L
総ビリルビン	≤2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≤1.5 mg/dL
疲労・倦怠感・悪心・脱毛・便秘	≤Grade 2
アルブミン	≥2.0 g/dL
肺臓炎	発現なし
その他の非血液毒性	全て Grade1 以下

#### 3) day15 投与開始規準

day15 当日もしくはその前日に、以下の条件(表 6.3.2.b)をすべて満たすことを確認の上、ニボルマブを投与する。day15 投与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。

day15 投与予定日を day 1 として day 14 までに投与できなかった場合は day15 分のニボルマブは投与スキップ

プとし、翌日以降次コース開始する。

day15 投与予定日を day1 として投与開始規準を満たさず day28 までに投与できなかった場合はプロトコール治療を中止する。

表 6.3.2b Day15 投与規準(B 群)

PS	0-2
体温(腋窩温を用いる)	≤38°C
好中球(桿状核球+分節核球)数	≥1,000 /mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥8.0 g/dL
血小板数	≥10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	≤100 IU/L
ALT	≤100 IU/L
総ビリルビン	≤2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≤1.5 mg/dL
疲労・倦怠感・悪心・脱毛・便秘	≤Grade 2
アルブミン	≥2.0 g/dL
肺臓炎	発現なし
その他の非血液毒性	全て Grade1 以下

#### 4) 試験治療 B 群におけるドセタキセルの減量規準

前コースに以下のいずれかの毒性(表 6.3.2.c)がみられた場合、次コースのドセタキセルの用量レベルをレベル-1 にする。

- レベル-1 に減量した後に再び以下のいずれかの毒性がみられた場合、ドセタキセルの用量レベルをレベル-2 にする。
- 減量後に以下の毒性がみられない場合でも再増量は行わない。
- レベル-2 に減量した後も以下のいずれかの毒性がみられた場合はプロトコール治療中止とする。
- 下記、減量規準に抵触しない場合でも医師の判断で減量することも可能とする。その際は電子症例報告書にて報告すること。
- ニボルマブは減量しない。

表 6.3.2.c 試験治療 B 群におけるドセタキセルの減量規準

好中球(桿状核球+分節核球)数	<500 /mm <sup>3</sup> (Grade 4)
血小板数	<25,000 /mm <sup>3</sup> (Grade 4)
非血液毒性	Grade 3 以上
その他、研究責任医師/研究分担医師の判断により必要と考えられた場合	

#### 6.3.3. 治療変更に関する相談

治療変更に関する問い合わせ先

研究事務局: 下川恒生・谷口友理

横浜市立市民病院 呼吸器内科

TEL: 045 -316 -4580 FAX: 045 -316 -6580

E-mail

#### 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

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

##### 1) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性的の場合、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 の再活性化がおり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合は、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、エンテカビルの予防投与を行う。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 3.0 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、リアルタイム PCR 法により実施する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

- ・ 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (プリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 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)からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後も 12 ヶ月間以上継続する。化学療法終了 12 ヶ月後以降、エンテカビル投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、エンテカビル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。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1 エンテカビル中止の必要条件: 以下をすべて満たす	
1.	エンテカビル投与開始後 2 年以上経過している
2.	HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満
3.	HBe 抗原が陰性
※2 被験者背景の必要条件: 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みられ、時に重症化する危険性があることを研究責任医師/研究分担医師、被験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 1.2 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

- ・ 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、被験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。

- ・ 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被験者

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(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(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)

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)

**エンテカビル投与中:**

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、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

**エンテカビル投与中止後:**

エンテカビル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、エンテカビル投与中止後 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。エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

**2) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/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、2.1log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」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 ヶ月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ (エンテカビル) 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**

「6.4.1.1) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合」の支持療法に準じてエンテカビルの投与を行う。いったんエンテカビルの投与を開始した後に、エンテカビル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) 悪心・嘔吐**

必要に応じて制吐剤 (5-HT3 受容体拮抗剤、メクロプラミド、ドンペリドン、ステロイドなど) を用いる。

**2) 食欲不振**

経口摂取が著しく低下した場合には水分と電解質の補充を行う。特に糖尿病合併例では血糖値と電解質の異常に留意する。

**3) G-CSF**

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与することを許容する。なお、本研究では G-CSF のバイオ後続品 (バイオシミラー) の使用を許容する。

開始時期	・好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱 (原則として 38°C 以上) がみられた時点 ・好中球数 500 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点 ・前コースで好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱 (原則として 38°C 以上) がみられた場合や、好中球数 500 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された場合、同一の化学療法実施後に好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点
使用量 使用法	・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 ・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 ・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
中止時期	・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。 ・好中球数が 2,000 / mm <sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から被験者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。

持続型 G-CSF は下表に示す保険適応に従って使用することを許容する。

使用上の注意	・国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
開始時期	・上記を参考とし、がん化学療法剤投与終了後の翌日以降。
使用量 使用法	・ペグフィルグラスチム: がん化学療法剤投与終了後の翌日以降、3.6mg を化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する

**4) 好中球減少時の発熱に対する対処**

- ① 好中球数が  $500/\text{mm}^3$  未満、または  $1,000/\text{mm}^3$  未満で 48 時間以内に  $500/\text{mm}^3$  未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温  $37.5^\circ\text{C}$  以上(口腔内温  $38^\circ\text{C}$  以上)の場合、速やかに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。
- ② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム<sup>※1</sup>を参考にして行う。
- ③ 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 線写真検査を行う。
- ④ 高リスク被験者では、抗緑膿菌活性を有する  $\beta$ 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被験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。低リスク被験者では、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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 高リスク被験者で、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。
- ⑦ 中心静脈カテーテルが挿入されている被験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、バチラス、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。
- ⑧ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、被験者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※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被験者	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 本研究では 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。

**5) 貧血**

Grade 3(Hb:  $8.0 < \text{g/dL}$ ) 以上の場合、赤血球輸血を行うことを推奨する。

**6) 血小板減少**

血小板数が  $2 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下または出血傾向がある場合、血小板輸血を行うことを推奨する。

**7)ショック症状、アナフィラキシー様反応**

投与に際しては十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

**8)浮腫**

必要に応じて利尿剤を投与する。デカドロン 8 mg の前投薬が推奨される。

**9)免疫関連副作用**

ニボルマブ投与時はニボルマブによる免疫関連副作用(間質性肺炎、重症筋無力症、筋炎、大腸炎、重度の下痢、肝機能障害、肝炎、甲状腺機能障害、注入反応、皮膚障害、ブドウ膜炎など)を認めることがある。免疫反応に関連した副作用のマネジメントに関しては以下の点に注意のうえ、症状毎に添付文書および適正使用ガイドを参照し、対処する(6.1.4も参照)。

- ・免疫反応に関連した Grade2 以上の副作用が発現した場合、速やかにステロイドによる治療を開始する。
- ・症状が回復した場合、症状の再燃を防ぐため、1ヶ月以上かけてステロイドを漸減する。
- ・ステロイド治療により症状の改善が認められない場合には、副作用に応じて他の免疫抑制剤(インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン等<sup>注:適応外使用</sup>)の追加を考慮する。
- ・投与終了後、数週間から数ヶ月経過してから発現することもあるため、治療期間中以外でも十分注意する。
- ・膠原病内科、消化器内科、代謝・内分泌内科、神経内科などの専門医との協力体制を準備する。

注:免疫抑制剤の適応外使用について

これらの免疫抑制剤による治療効果についてのエビデンスは確立していないが、ニボルマブ投与時の下痢および大腸炎に対するインフリキシマブ、抗 CTLA-4 抗体時の肝障害に対するミコフェノール酸モフェチルの有効であったケースが確認されている。ただし、日本国内において、これらの免疫抑制剤の使用法は適応外であり、当該副作用が慎重投与となっている製品も存在する。

**6.4.3. 許容される併用療法・支持療法**

デノスマブ・ビスホスホネート系薬剤などの Bone-Modifying Agents、合併症に対する治療薬、モルヒネなどの症状緩和を目的とした治療薬の併用を認める。

**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、原病に対する放射線療法(原発巣および転移巣)、手術療法、プロトコル治療以外の抗がん剤治療、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法を行わない。

**6.5. 後治療**

後治療は制限しない。

**7. 予期される有害事象****7.1. 予期される有害反応**

本研究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**

薬剤で予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版に加え、各薬剤の製造販売元が公表している安全性情報を参照することとする。

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. 標準治療群(A 群)において予期される有害反応**

日本人の既治療進行・再発非小細胞肺癌を対象にニボルマブ単剤療法が実施された第 II 相試験におけるニボルマブの主な有害反応は下表のようであった。

表 7.1.2. 国内第 II 相試験におけるニボルマブの主な有害反応<sup>11</sup>

	Any Grade	Grade 3/4
	ニボルマブ (3 mg/kg) q2w	
	(n=111)	(n=111)
食欲不振	14.4%	0.9%
倦怠感	14.4%	-
発熱	14.4%	-
発疹	14.4%	-
悪心	9.9%	-
疲労	9.0%	0.9%
リンパ球減少	8.1%	3.6%
紫斑	6.3%	0.9%
甲状腺機能亢進	6.3%	-
便秘	5.4%	-
下痢	5.4%	-
間質性肺障害	4.5%	1.8%
注入反応	4.5%	-

## 7.1.3. 試験治療群 B 群(ニボルマブ+ドセタキセル併用療法)において予期される有害反応

日本人の既治療進行・再発非小細胞肺癌を対象にドセタキセル単剤療法が実施された第 III 相試験 (V-15-32 および DELTA) におけるドセタキセルの主な有害反応は表 7.1.3.a のようであった。<sup>6,7</sup>

試験治療 B 群の有害事象では両剤の有害事象の組み合わせで出現する可能性がある。日本人の既治療進行・再発非小細胞肺癌を対象としたニボルマブ (10mg/m<sup>2</sup>) +ドセタキセル (75mg/m<sup>2</sup>) (3 週毎投与) での有害事象は表 7.1.3.b の通りであった。ただし 2.4.3) で述べた通り、本研究ではドセタキセルを 60mg/m<sup>2</sup> へ減量する点、3 週毎ではなく 4 週毎で投与する点から、表 7.1.3b の毒性は軽減することが期待される。

表 7.1.3.a. 国内第 III 相試験におけるドセタキセルの主な有害反応<sup>8,9</sup>

	Any Grade		Grade 3/4	
	ドセタキセル (60 mg/m <sup>2</sup> ) q3w			
	V-15-32 <sup>7</sup> (n = 239)	DELTA <sup>8</sup> (n = 150)	V-15-32 <sup>7</sup> (n = 239)	DELTA <sup>8</sup> (n = 150)
白血球減少	56.9%	93.3%	39.3%	64.0%
好中球減少	79.5%	90.7%	73.6%	80.0%
発熱性好中球減少	7.1%	15.3%	7.1%	15.3%
貧血	-	94.0%	-	8.0%
血小板減少	-	32.0%	-	2.0%
食欲不振	49.8%	-	7.1%	-
倦怠感	44.8%	71.3%	2.5%	4.7%
悪心	38.5%	50.0%	3.8%	3.3%
嘔吐	17.2%	16.7%	1.3%	0%
便秘	31.0%	-	2.5%	-
下痢	28.0%	20.7%	0.8%	1.3%

表 7.1.3.b 本邦におけるニボルマブ+ドセタキセル併用療法の主な有害反応<sup>15</sup>

	Any Grade	Grade 3/4
	ニボルマブ (10 mg/kg) +ドセタキセル (75 mg/m <sup>2</sup> ) q3w	
	(n = 6)	(n = 6)
白血球減少	100%	83.3%
好中球減少	100%	100%
リンパ球減少	83.3%	50.0%
貧血	66.7%	-
倦怠感	33.3%	-
発熱	16.7%	-

発疹	16.7%	-
食欲不振	50.0%	16.7%
下痢	16.7%	-
便秘	50.0%	-
肝機能障害	50.0%	16.7%
注入反応	16.7%	-
肺感染	33.3%	33.3%

## 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)」を用いる。

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。

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、被験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被験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。

本研究では、プロトコル治療開始前の CTCAE v4.0 の規準に準じた Grade より、1 段階以上悪化した場合を有害事象とする。

治療関連死の場合、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、本研究の電子症例報告書での報告においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡との因果関係の考察については、緊急報告書にて報告を行う。(緊急報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかは決定される)「11.3.4.有害事象(有害反応)発生割合」で規定された有害事象項目については、電子症例報告書にて最悪 Grade、その発現日、最悪値、入院/入院延長およびプロトコル治療との因果関係を報告する。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電子症例報告書にて有害事象項目と最悪 Grade、その発現日、入院/入院延長およびプロトコル治療との因果関係を報告する。電子症例報告書に報告した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。なお、緊急報告以外の既知/未知の入力については、研究代表医師/研究事務局の確認のもとでデータセンターが実施する。

### 7.2.1. 第II相における有害事象の評価

第II相における主要評価項目である Grade3 以上肺臓炎(12 週以内)発生割合を評価するため、試験治療 B 群 50 例に対する Grade3 以上肺臓炎は登録後 12 週以内に次に示す後治療を開始した場合、後治療開始日以降は評価しない。

- 標準治療 A 群ではニボルマブ単剤療法以外の後治療
- 試験治療 B 群ではニボルマブ単剤療法やドセタキセル単剤療法、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法の3つ以外の後治療
- 手術療法や放射線療法等の抗腫瘍効果を期待した後治療

※試験治療 B 群において登録後 12 週以内で後治療を開始し、後治療までに Grade3 以上の肺臓炎が認められなかった場合は「評価不能」として電子症例報告書にて報告する。この場合においても、緊急報告の対象事象に該当する場合には、報告期限内に報告すること。

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本研究の臨床検査に関する規準値は共用規準値(付表)を使用する。

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体

※HBs 抗体、HBc 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(6.4.1 参照)。

**8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査****病期診断のための検査**

- 1) 脳造影 MRI または脳造影 CT(スライス厚 5 mm 以下): 造影剤アレルギーや腎障害などで造影剤が使用できない場合には単純 MRI もしくは単純 CT を許容する
- 2) 胸腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下): 造影剤アレルギーや腎障害などで造影剤が使用できない場合には単純 CT を許容する

**その他**

安静時 12 誘導心電図

**8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査**

- 1) 全身状態: PS、体重、身長
- 2) 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
- 3) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、FT3、FT4、TSH、血糖(空腹・随時間わず)
- 4) 尿検査: 尿糖、尿蛋白、尿ケトン体
- 5) 自他覚所見(CTCAE v4.0 で記載)
  - ・血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
  - ・一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労、四肢浮腫
  - ・皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、その他(皮疹)、紫斑
  - ・胃腸障害: 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
  - ・代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・感染症および寄生虫症: 気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
- 6) 胸部 X 線(正面)
- 7) 経皮的酸素飽和度: 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)

**8.2. 治療期間中の検査と評価**

下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。研究責任医師/研究分担医師判断により、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. 1 コース目週 1 回以上評価する安全性評価項目(CTCAE v4.0 で記載)**

- 1) PS
- 2) 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  
血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、LDH、カルシウム\*、ナトリウム、カリウム、CRP、CPK、血糖(空腹・随時間わず)  
\* 血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満である場合、補正カルシウム値を算出すること。  
補正カルシウム値(mg/dL)=血清カルシウム値(mg/dL)+[4-アルブミン値(g/dL)] × 0.8
- 3) 尿定性検査: 尿糖、尿蛋白、尿ケトン体
- 4) 自他覚所見(CTCAE v4.0 で記載)
  - ・血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
  - ・一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応
  - ・皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、その他(皮疹)、紫斑
  - ・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
  - ・神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・感染症および寄生虫症: 気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
- 5) 経皮的酸素飽和度: 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)

**8.2.2. 2コース目以降 2週に1回以上評価する安全性評価項目**

- 1) PS、体重
- 2) 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
- 3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、LDH、カルシウム\*、ナトリウム、カリウム、CRP、CPK、血糖(空腹・随時問わず)
  - \* 血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満である場合、補正カルシウム値を算出すること。  
補正カルシウム値(mg/dL)=血清カルシウム値(mg/dL) + [4-アルブミン値(g/dL)] × 0.8
- 4) 尿定性検査(尿糖、尿蛋白、尿ケトン体)
- 5) 胸部 X 線(正面)
- 6) 自他覚所見(CTCAE v4.0 で記載)
  - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
  - ・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応
  - ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他(皮疹)、紫斑
  - ・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
  - ・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
  - ・感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
- 7) 経皮的酸素飽和度：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)

**8.2.3. 2コース目以降 8週に1回以上評価する安全性評価項目**

- 1) FT3、FT4、TSH

**8.2.4. 必要に応じて実施する安全性評価項目**

- 1) 呼吸困難がみられた場合
  - ・動脈血液ガス：PaO<sub>2</sub>
  - ・胸部 X-P(正面)
- 2) 不整脈がみられた場合
  - ・安静時 12 誘導心電図
- 3) 内分泌異常が疑われた場合
  - ・ACTH、コルチゾール

**8.2.5. 有効性評価項目**

腫瘍縮小効果判定のための画像検査は、投与開始日を起算日として、開始後 6 ヶ月間(24 週)は 8 週毎(-1 週から+1 週)に胸腹部 CT および標的病変(「11.1.3.標的病変の選択とベースライン記録」参照)が存在している部位の画像検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。開始後 6 ヶ月(24 週)経過後は 12 週毎(-1 週から+1 週)に変更する。

骨や脳など胸腹部 CT の撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT、MRI、骨シンチ、PET 検査を実施することとし 8 週毎(開始後 6 ヶ月経過後は 12 週毎)の検査は必須とはしない。

**8.3. プロトコール治療中止時の検査と評価項目**

最終投与コース数、治療中止日、治療中止理由などを電子症例報告書にて報告する。プロトコール治療中止後 7 日以内に PS、末梢血算、血液生化学、自他覚所見、SpO<sub>2</sub>、尿定性検査を評価する。

**8.4. プロトコール治療中止後の検査と評価項目**

プロトコール治療中止後 FAS に対して、後治療の内容、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。原病の増悪以外の理由でプロトコール治療を中止した被験者は、以後増悪まで、「8.2.5.有効性評価項目」のスケジュールに従って、増悪の有無(増悪日、部位)を評価する。ただし、増悪前に後治療を開始した場合は、その開始日までとする。

プロトコール治療中止時点で「11.1.10.最良総合効果」が SD の場合は、「奏効割合」の算出のための腫瘍縮小効果の評価を、「11.1.10.最良総合効果」が CR/PR/PD のいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続する。プロトコール治療中止時点で「11.1.10.最良総合効果」が CR、PR、PD の場合は、それ以降の腫瘍縮小効果の評価は不要だが、増悪の有無を電子症例報告書にて報告する。

## スタディカレンダー

## A、B 群共通

項目	治療前	治療中		治療中止時	治療中止後
		1	2～		
コース					
週		毎週	2週に1回		
身長	○ <sup>14</sup>				
体重	○ <sup>14</sup>		●		
PS	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
血算	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
血液生化学*	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
尿定性検査	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体、HCV 抗体 HBV-DNA**	○ <sup>前</sup>				
SpO <sub>2</sub>	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
安静時 12 誘導心電図	○ <sup>28</sup>				
胸部 X-P	○ <sup>14</sup>		■		
胸腹部 CT	○ <sup>28</sup>		◎		▼
脳 CT/MRI	○ <sup>28</sup>		△		△
自覚症状チェック	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</sup>	
他覚症状チェック	○ <sup>14</sup>	○	■	○ <sup>後7</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

○: 毎週実施、●: コースごとに実施、■: 投与毎に実施

◎: 効果判定の画像検査: 治療開始後 6 ヶ月 (24 週) 間は 8 週毎に実施、6 ヶ月 (24 週) 経過後は 12 週毎に変更する

△: 症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT/MRI、骨シンチグラム (PET で代用可) 検査を実施することとし 8 週毎 (開始後 6 ヶ月経過後は 12 週毎) の検査は必須とはしない

○<sup>後7</sup>: 治療終了後 7 日以内に実施

▼: 増悪以外の理由でプロトコル治療が中止となった場合は、増悪もしくは死亡が確認されるまで治療開始後 6 ヶ月 (24 週) 間は 8 週毎、6 ヶ月 (24 週) 経過後は 12 週毎に実施する。ただし、増悪前に後治療を開始した場合は、その開始日までとする。

プロトコル治療中止時点で「11.1.10.最良総合効果」が SD の場合は、「奏効割合」の算出のための腫瘍縮小効果の評価を、「11.1.10.最良総合効果」が CR/PR/PD のいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続する。

\*: FT3、FT4、TSH は 2 コース目以降 8 週に 1 回測定する。

\*\* : HBV-DNA は、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合に測定する。

## 9. データ収集

## 9.1. 症例報告書

## 9.1.1. 症例報告書の作成・提出及び保管

研究責任医師又は研究分担医師等は、本研究への参加について同意を取得したすべての被験者について、電子症例報告書を作成する。研究責任医師は、提出する電子症例報告書が正確、完全であることを確認の上、電子署名する。研究責任医師は、当該実施医療機関の電子症例報告書の写しが電子ファイルで記録された電磁的媒体を、データセンターから受領し保管する。

研究代表医師は、本研究の全ての電子症例報告書が作成され、研究責任医師によって電子署名された時点で、全ての電子症例報告書原本が電子ファイルとして記録された電磁的媒体を、データセンターから受領し保管する。また、電子症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、研究責任医師又は研究分担医師等はその理由を説明する記録を作成し、データセンターに提出するとともにその写しを保存する。

**9.1.2. 症例報告書の種類と提出(入力)期限**

本研究で用いる症例報告書の提出(入力)期限は以下のとおりとする。

登録時データ:登録日当日

治療データ(非重篤な有害事象を含む):各コース終了後又は治療終了後 3 週間以内

追跡データ:調査依頼から 3 週間以内

※生死情報は増悪確認後も必ず追跡調査毎(少なくとも半年毎)に報告する。

**9.1.3. データセンターによるデータの修正**

データセンターは、以下に示す場合に限り、電子症例報告書を修正することができる。データセンターが電子症例報告書を修正した場合は、その記録を作成し本研究の終了時に研究代表医師に提出する。

- ・ 研究責任医師又は研究分担医師等が作成した電子症例報告書中に修正の妥当性を示す根拠が明確な場合(「その他の場合の詳細」が記載されているが「その他」が選択されていない場合、治験期間中の日付の明らかな西暦の間違い、など)
- ・ 電子症例報告書入力手順書に規定する入力手順に則っていない入力のうち、修正した場合であっても意味の変わらないもの(全角英数字の半角英数字への修正、丸数字などの機種依存文字の通常文字への修正、など)

**9.1.4. 電子症例報告書及び EDG システムに関する問い合わせ**

【問い合わせ先】

データセンター

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

**10. 疾病等(有害事象)の報告**

jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)登録後は、「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)及びその関連通知に基づく規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)が生じた場合、研究責任医師はデータセンターを通じて研究代表医師に報告する。報告に際しては最新版の書式を用いること。最新版の書式は、厚生労働省ウェブサイト<sup>1)</sup>にて入手可能である。

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

**10.1. 重篤な有害事象**

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象と定義し、緊急報告の対象とする。

**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否定できないもの

**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(緊急報告対象外の事象を除く)の有害事象(プロトコール治療との因果関係の有無は問わない)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象(緊急報告対象外の有害事象を除く)で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

**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**

- 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入院または入院期間の延長※が必要となるもの(プロトコール治療との因果関係は問わない)
- 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の入院または入院期間の延長※が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

※「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

#### 4) 障害

- ① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した障害(プロトコール治療との因果関係は問わない)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した障害で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

#### 5) 障害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(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(プロトコール治療との因果関係は問わない)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した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(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で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

#### 6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等

- 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、1)から 5)に準じて重篤である疾病等(プロトコール治療との因果関係は問わない)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した、1)から 5)に準じて重篤である疾病等で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

#### 7) 後世代における先天性の疾患または異常

- 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、後世代における先天性の疾患または異常(プロトコール治療との因果関係は問わない)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した、後世代における先天性の疾患または異常で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの

#### 8) その他医学的に重要な状態と判断される有害事象(Grade3 以上の肺臓炎)

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 Grade3 以上の肺臓炎及び最終治療から 31 日以降に発生した Grade3 以上の肺臓炎は、入院の有無、因果関係の有無に関わらず全て緊急報告の対象とする。

#### 10.2. 緊急報告対象外の有害事象

本研究では、当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていない生命を脅かす状況になりにくいと考えられる事象については緊急報告の対象外とする。具体的には以下の有害事象のうち死に至らないものを緊急報告の対象外とし、これらの有害事象は定期モニタリングレポートで評価する。

SOC※(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
全身障害および局所症状	発熱
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、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、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症
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)

### 10.3. 研究責任医師の報告義務と報告手順

#### 10.3.1. 緊急報告

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。

本研究は特定臨床研究に該当することから、認定臨床研究審査委員会への報告が必要となる。なお、当該試験は未承認・適応外以外(既承認・適応内)の医療行為を行う特定臨床研究に該当することから、厚生労働大臣への報告は不要となる。

#### (1)死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

##### 一次報告:

重篤な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の「医薬品疾病等報告書(統一様式 8)」のうち、(対象者識別コード、性別、副作用等発現年齢、疾病等名、既知/未知、重篤と判断した理由、発現日、因果関係の有無)を記載し、データセンターへ提出する。データセンターは、受領した報告書の記載内容が網羅されていること及び予測性の適性を確認し、速やかに研究代表医師/研究事務局/TORG 事務局に報告する。

##### 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認定臨床研究審査委員会宛の「医薬品疾病等報告書」(統一書式 8)に記載し、データセンターへ提出する。また、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。

データセンターは、受領した報告書の記載内容が網羅されていること及び既に入手済みの情報との整合性を確認し、速やかに研究代表医師/研究事務局/TORG 事務局に報告する。

#### (2)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、障害、障害につながる恐れのある疾病等、後世代における先天性の疾患または異常等

重篤な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、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の「医薬品疾病等報告書」(統一書式 8)に記載し、データセンターへ提出する。また、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。データセンターは、記載内容が網羅されていること及び予測性の適格性を確認し、速やかに研究代表医師/研究事務局/TORG 事務局に報告する。

#### (3)その他医学的に重要な状態と判断される有害事象(Grade3 以上の肺臓炎)

※Grade3 以上の肺臓炎は、入院の有無、因果関係の有無に関わらず、全て SAE 報告を行う。

重篤な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/研究分担医師は、有害事象の発生を知ってから、Grade3 の場合は 10 日以内、Grade4 以上の場合は 72 時間以内に有害事象の詳細な情報を、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の「医薬品疾病等報告書」(統一書式 8)に記載し、データセンターへ提出する。また、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。

データセンターは記載内容が網羅されていることを確認し、速やかに研究代表医師/研究事務局/TORG 事務局に報告する。

#### (4)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、研究責任医師/研究分担医師は、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の「医薬品疾病等報告書」(統一書式 8)に情報を追

記しデータセンターを通じて研究代表医師／研究事務局／TORG 事務局に随時報告する。

【緊急報告連絡先・送付先】

データセンター

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

＜緊急報告の対象となる有害事象とデータセンターへの報告期限のまとめ＞

因果関係	Grade1-3入院あり、 障害、障害のおそれ等*		Grade3の肺 臓炎 (入院あり/ 入院なし)	Grade4**		Grade5**	
	予測 される	予測 されない	予測 される	予測 される	予測 されない	予測 される	予測 されない
あり	初回:10日以内 追加:随時	初回:10日以内 追加:随時	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	＜治療中または最終治療日後30日以内のみ＞*						
	* 登録後からプロトコール治療開始前に発生した死亡も緊急報告の対象として報告する						
	初回:10日以内 追加:随時	初回:10日以内 追加:随時	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.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

※「予測されない」とは、薬剤の添付文書に記載されていないものを指す。

\*\*肺臓炎も含む。

10.3.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

研究責任医師は、緊急報告の対象となる重篤な有害事象が発生した場合、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。

10.4. 研究代表医師／研究事務局の責務

10.4.1. 登録停止と実施医療機関への緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表医師／研究事務局は、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(実施医療機関に連絡)や実施医療機関への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。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(電子メールも可)による連絡も行う。

10.4.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表医師／研究事務局は、実施医療機関から緊急報告された有害事象が、重篤な有害事象に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知ってから原則 15 日以内にデータセンターを通じて、効果・安全性評価委員会宛に電子メールで報告すると共に、当該事象に対する研究代表医師／研究事務局の見解と有害事象に対する対応(因果関係、予測性の判断、出現頻度が予測された範囲内か否か、試験の続行/中止の判断等)を記載した依頼書を提出し、その妥当性についての審査を依頼する。なお、効果・安全性評価委員会での審議結果が認定臨床研究審査委員会での審議結果と異なる場合、データセンターは認定臨床研究審査委員会にその旨を連絡する。

10.4.3. 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師／研究事務局は、実施医療機関から緊急報告された因果関係が否定できない有害事象のうち、以下の表で報告対象に該当すると判断された場合は、データセンターを通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

報告対象と報告期限

<既承認・適応内の医療を行う特定臨床研究>

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、データセンターを通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

因果関係	Grade1-3入院あり、障害、障害のおそれ等*		Grade 4		死亡	
	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	30 日以内	15 日以内	30 日以内	15 日以内	15 日以内	15 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

\* 10.1.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

※「予測されない」とは、薬剤の添付文書に記載されていないものを指す。

10.4.4 追加報告

研究代表医師／研究事務局は、実施医療機関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について、臨床研究法施行規則に定められた「医薬品疾病等報告書」(統一書式 8)の記載内容を確認し、データセンターを通じて報告する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会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。

10.4.5 実施医療機関の研究者への通知

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、データセンターを通じて、審査・勧告内容を実施医療機関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／研究事務局は実施医療機関の研究責任医師に通知する。

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、当該有害事象が発生した実施医療機関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。

10.4.6 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、データセンターが作成するモニタリングレポートで有害事象の発現件数や重症度を確認し、実施医療機関へのレター配信等の措置の必要性を検討する。

10.5. 共同医療機関(当該施設を含む)の研究責任医師の対応

本研究の共同医療機関の研究責任医師は、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。

10.6. 効果・安全性評価委員会の対応

効果・安全性評価委員会は、研究代表医師／研究事務局より報告を受けた当該有害事象を詳細に審査・検討し、有害事象とプロトコル治療の因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコル改訂の要否、その他必要な対応について判断を行う。判断結果はデータセンターを通じて文書にて研究代表医師／研究事務局

局へ勧告する。

## 10.7. 薬剤提供企業への安全性情報の報告

TORG 事務局は、緊急報告義務のある有害事象に関する報告書(情報を入手してから 72 時間以内)及び定期モニタリングレポート(年 2 回)に関して、小野薬品工業株式会社又はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社に報告する。

## 11. 効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1. 効果判定

RECIST ver1.1 に従って行う。

#### 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)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 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。

#### 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) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
  - ① スライス厚 5 mm 以下の CT にて最大径 10 mm 以上
  - ② ①を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
  - ③ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①を満たす嚢胞性転移病変
- 2) スライス厚 5 mm 以下の 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。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- 嚢胞性病変
- 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- 軟膜髄膜病変
- 腹水、胸水、心嚢水
- 皮膚や肺のリンパ管症
- 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大

#### 11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に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、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)を電子症例報告書にて報告する。

\*1 臓器: 片肺および同側の肺門リンパ節は、これら全体で 1 臓器とする。その他の所属リンパ節は全体で 1 臓器とする。肺の原発巣と一塊になって境界が不明瞭なリンパ節は、一塊として肺の非リンパ節病変として取り扱う。

#### 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、検査方法、検査日を電子症例報告書にて報告する。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

治療開始から 8 週毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」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、非標的病変の消失または増悪の有無を電子症例報告書にて報告する。

## 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。

## •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

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない

## •NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

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 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非標的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。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

**・NE (Not all Evaluated) : 評価の欠損あり**

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<sup>1)</sup>。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、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<sup>2)</sup>。

- 1) ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性（減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 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。  
ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、本研究での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。

**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.a に従って 8 週毎 (治療開始後 6 ヶ月経過後は 12 週毎) に判定する。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し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果: 標的病変 (非標的病変の有無にかかわらず) を有する場合

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	評価なし	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	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果: 非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD

評価の欠損あり	なし	NE
PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

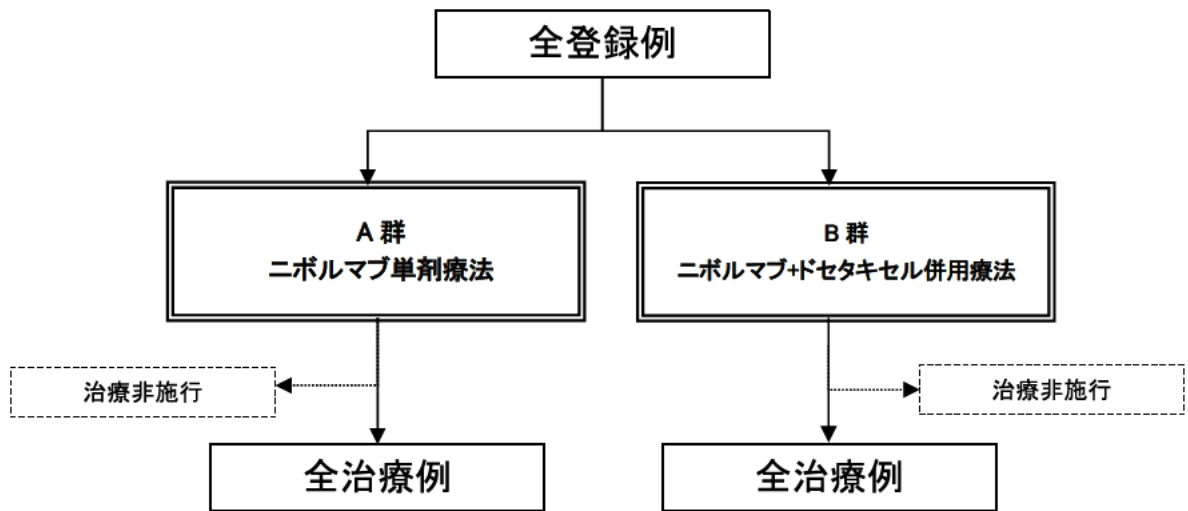
11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response)

標的病変を有する場合の総合効果は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とし、confirmation は規定しない。非標的病変のみを有する場合には最良総合効果の判定は行わない。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や被験者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された被験者のうち、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. FAS(full analysis set):最大の解析対象集団

全登録例から登録後の不適格判明例および治療非施行例を除いた集団を「FAS:最大の解析対象集団」と定義する。

11.2.3. 全治療例:安全性の解析対象集団

全登録例のうち、プロトコル治療が一部でも実施された全被験者を「全治療例:安全性の解析対象集団」とする。プロトコ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する。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

FAS を対象に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カルテに記録すること)。
- 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)

FAS を対象に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)とする。PD の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画像で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（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）。
- 標準治療 A 群ではニボルマブ単剤療法以外の後治療や試験治療 B 群ではニボルマブ単剤療法やドセタキセル単剤療法、ニボルマブ+ドセタキセル併用療法の3つ以外の後治療が行われた場合、後治療開始時点で打ち切りとする。また、毒性や被験者拒否などの理由による化学療法中止例で、増悪確認前に手術療法や放射線療法等の抗腫瘍効果を期待した後治療が行われた場合も後治療開始時点で打ち切りとする。  
※ ただし、後治療の内容が、プロトコル治療中内のニボルマブ単剤のみもしくはドセタキセル単剤の継続投与である場合には、当該後治療開始時点で打ち切りとはしない。
- 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施行日をもってイベントとする。
- 二次がん（異時性重複がん）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。
- 1 回目 PD 判定以降の投与継続例は 1 回目の PD 確認日（検査日）をもってイベントとする。

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

測定可能病変を有する FAS のうち、「11.1.10.最良総合効果」が CR または PR のいずれかである被験者の割合を奏効割合とする。なお、1 回目 PD 判定以降の投与継続症例においては、ベースラインから 1 回目 PD 判定までの画像評価にて最良総合効果を決定する。1 回目 PD 判定以降から 2 回目 PD 判定までの画像評価は含めない。

### 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 による全コース中の最悪の Grade の頻度を群別に集計するとともに Grade2 以上、Grade3、Grade4 以上の発生割合を算出する。

臨床検査：白血球減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、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、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、  
低カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応

皮膚および皮下組織障害：脱毛症、その他（皮疹）、紫斑

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

神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染

自己免疫反応関連：眼障害（ぶどう膜炎、眼痛又は霧視）

上記以外の有害事象（毒性）については、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。

## 12. 統計的事項

本研究では、11.2.に示した解析対象集団にて解析を行なう。

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本研究は主たる解析が最終解析となる。

本研究の主たる解析の目的は、第 III 相において標準治療 A 群に対し、試験治療 B 群が、主要評価項目である全生存期間において優越性を示すことを検証することである。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる解析は、FAS を対象に、割付調整因子(①PS(0 vs. 1)、②組織型(扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)、③性別(男性 vs. 女性)、④EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座(なし vs. あり vs. 不明)を層とした層別ログランク検定にて行う。治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療 B 群の標準治療 A 群に対するハザード比を用いて検証する。優越性の検証はログランク検定にて行う。

全生存期間に関して、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、生存期間中央値や年次生存割合の 95%信頼区間を求める。

### 12.2. 予定登録症例数・登録期間・追跡期間

「2.5.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、登録期間 3 年、350 例(1 群 175 例)を予定登録症例数とする。ただし 6 ヶ月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂は不要とする。

当該研究は、多施設共同研究であることから、登録症例数が予定登録症例数に達したと判明した時点において、既に説明・同意取得時の被験者が存在することが予想される。この場合、プロトコル規定の予定登録症例数を超過することになるが、被験者倫理の観点から速やかに登録を実施する。なお、予定登録症例数の超過が可能な限り少なくなるよう事前の情報共有に努めることとする。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、盲検下でのサンプルサイズの再設計を考慮する場合がある。

本試験では、被験者登録ペースが計画時より著しく不良の場合には、効果・安全性評価委員会から登録の早期終了勧告が出されることがありうる。登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了勧告が出された場合には、研究代表医師は勧告内容を検討し、登録の早期終了を行うか決定する。

(以下、2021/1/18 追記)

本試験は症例登録可能施設の増加に伴い 2018 年夏以降は徐々に症例集積も増加し、約 10 例/月の登録が得られていた。しかし、本試験開始時には初回化学療法として承認されていなかった免疫チェックポイント阻害薬が 2018 年末に初回化学療法での使用が保険承認され、以降日常臨床で初回化学療法として免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになり、本試験は、2019 年 9 月の第 III 相への移行後は、2 次治療以降での免疫チェックポイント阻害薬の適応患者の減少とともに集積ペースが平均 3 例/月程度と極端に減少した。このような理由から、今後の登録集積が回復する見込みは乏しく、2020 年 10 月までの登録期間内に予定登録症例数(350 例)に達することは非常に困難であると判断された。

2020 年 6 月 1 日、登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了の勧告がされ、本試験は 2020 年 6 月 30 日の 131 例目の登録をもって登録が中止・終了となった。

なお、同日カットオフとしたときの群をプールした生存期間中央値は 16.7 か月であった。当初の計画通りハザード比 0.75 とし、登録中止後 6 か月の時点で検出力を推定すると、本試験での検出力が 50%を上回ることはほぼ不可能と考えられた。また、登録数の約 80%が 2019 年 6 月以前であることも考慮し、本試験の追跡期間を登録終了後の 2 年から 1 年(2021 年 6 月)に短縮し、当初の予定よりも早く公表することとする。なお、追跡期間の短縮については、効果・安全性評価委員会の承認を得て行う。(追記 終わり)

### 12.3. 中間解析と試験の早期中止

#### 12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本研究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、試験治療 B 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 相試験として本研究を継続することが適切であるかどうかを判断する。試験治療 B 群 50 例のデータが集積した時点で

試験治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合と Grade3 以上の肺臓炎の発生割合について検討する。

2 回目の中間解析は予定登録症例数の登録が終了した時点以降に最初の定期モニタリングのデータを固定し、それを用いて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行う。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、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。上述のように、第 II 相部分としての解析を1回目の中間解析と位置付けている。登録が終了した時点のデータを用いて行われる第 III 相部分の中間解析を2回目の中間解析と位置づけている。

(以下、2021/1/18 追記)

2 回目の中間解析は前提となる予定登録症例数に達しないため実施しない。(追記 終わり)

### 12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。

【1回目の中間解析(第 II 相～第 III 相への移行のための中間解析)】

第 II 相において試験治療 B 群の登録が 50 例(予定登録症例数)に達した時点で解析を行う。中間解析の解析は FAS で実施する。データセンターは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を予想する。データセンターは予想された解析時期に適切な中間解析が行えるよう、解析に用いるデータを確定する。

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、試験治療 B 群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、試験治療 B 群の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が、その最終判断は両群の有効性・安全性を総合的に考慮し、効果・安全性評価委員会にて判断する。

(以下、2021/1/18 訂正線を追記)

【2回目の中間解析】

—(有効中止)

試験全体の  $\alpha$  エラーを片側 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。P 値が情報分数(観察イベント数/予定イベント数)に応じて算出された有意水準を下回った場合に統計学的有意と判断する。

(無効中止)

無効中止にかかる統計学的な指標として、中間解析時の情報に基づき、ベイズ予測検出力を計算し、10% 未満の値であれば、効果・安全性評価委員会において無効中止の検討が行われる。

### 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データセンターより効果・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。効果・安全性評価委員会は、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に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本研究の中止の勧告がなされない限り、最終追跡が終了するまで、本研究の研究代表医師、研究事務局、実施医療機関の研究者は中間解析結果を知ることとはできない。

中間解析レポートの審査により、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、研究代表医師は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」を文書で提出する。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。

### 12.3.4. 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、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、速やかに効果・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速やかに認定臨床研究審査委員会に中止通知書(統一書式 11)を提出するとともに、特定臨床研究中止届(省令様式第 4)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速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。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 2 年間とする。中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本研究の主たる解析となる。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、速やかに「主たる解析レポート」を作成する。

#### 12.4. 副次評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。副次評価項目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の意味しないことに注意する。

##### 12.4.1. 安全性の副次評価項目の解析

副次評価項目のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合である。

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を群別に集計すると共に、Grade2 以上、Grade 3 以上、Grade4 以上の発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づき正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関しては、必要に応じて Fisher の正確検定を用いて群間比較を行う。

##### 12.4.2. 有効性の副次評価項目の解析

副次評価項目のうち、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群間比較を行う。FAS を対象とする。奏効割合については FAS のうち測定可能病変を有する集団を対象とする。

無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次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両側 95%信頼区間を求める。群間比較には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両側 95%信頼区間を求める。奏効割合の群間比較には Fisher の正確検定を用い、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。

#### 12.5. 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にエンドポイントに対する解析を行う。

最終解析結果はデータセンターが「統計解析報告書」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師に提出する。

#### 12.6. 探索的解析

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

- ・組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)
- ・PS (0, 1)
- ・臨床病期 (ⅢB 期、Ⅳ 期、術後再発)
- ・性別 (男性、女性)
- ・ドライバー遺伝子変異(EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座) (無、有、不明)
- ・前化学療法レジメン数(1, 2)
- ・喫煙歴(なし、あり)
- ・PD-L1 (28-8) 発現(発現率、未測定)、評価不能と採取時期(診断時、手術時、再発時、その他)

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 被験者の保護

本研究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)および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)2)「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。

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 当該試験は、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。なお、本プロトコールで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 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た場合
2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

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) 本研究のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付、適格規準、除外規準など)

4) プロトコール治療の内容

薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など

5) プロトコー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

7) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること

8) 医薬品を保険適用外で使用することと負担に関することの説明

9) 費用負担と補償

治療にかかる費用の標準治療 A 群は保険制度でまかなわれること、試験治療 B 群におけるニボルマブは無償提供されること。PD-L1(28-8)測定でかかる費用については保険制度でまかなわれない場合に限り、検査費用の負担を行うこと。健康被害が生じた場合の補償は保険診療技術の範囲内で提供することの説明

10) 代替治療法

本研究に参加しなかった場合に受け得る治療の説明

11) 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

12) 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」など監査の受け入れに関する説明

13) 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

※同意撤回とは、試験参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)

とは区別すること。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。③の場合は当該被験者のデータをデータベースから削除する必要がある。

- ① 被験者拒否:以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
- ② 同意撤回:試験参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、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:試験参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む試験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

#### 14) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること

#### 15) データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること

#### 16) 質問の自由

研究分担医師の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任医師、試験の研究代表医師(または研究事務局)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

#### 17) 運用費

小野薬品工業株式会社とその提携会社であるブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の資金提供及び薬剤提供により、TORG と各実施医療機関との間で締結される契約に基づき実施することの説明。

#### 18) 利益相反

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 3 月 2 日医政発 0302 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)に従い以下のように管理されることならびに、資金提供及び薬剤提供者が本研究の計画、実施、解析、および発表における意思決定に関わることはなないことの説明。

#### 19) 臨床研究に関する結果と情報公開

当該臨床研究は UMIN と 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 UMIN と JRCT において公表されること

### 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 部は研究責任医師が保管する。原本はカルテもしくは実施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(研究責任医師あるいは研究分担医師)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代表医師、研究事務局、データセンター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、プロトコール治療継続の拒否(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。データセンターは研究代表医師/研究事務局に連絡した上で、②同意撤回の場合は、以降のプロトコー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。

- ① 患者拒否:以降のプロトコール治療継続の拒否(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、以後のプロトコールに従った治療、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. 個人情報保護と被験者識別

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、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。研究責任医師及び実施医療機関は、臨床研究に関連するモニタリング、監査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、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

#### 13.3.1. ポリシー、法令、規範

本研究を行うにあたり原則として、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)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

#### 13.3.2. 個人情報の利用方法

本研究では、被験者の同定や照会のために一部の個人情報を用いる。各実施医療機関及びデータセンター等の当該試験関係者は、情報の漏えいがないよう万全の管理体制を構築するとともに、これを運用し保持する。

被験者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、各実施医療機関で付与される被験者識別コード、年齢、性別、診療情報(診断名、診断日、検査日、検査結果、再発日、治療内容、生存情報等)を用いて行う。なお、被験者の氏名は、実施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。

治療実施に際して生じる被験者データの管理は、それぞれの実施医療機関において通常診療と同様の医療情報管理の下で行われる。

研究責任医師または研究分担医師は、被験者毎に割り当てられる施設内連結可能匿名化のための被験者識別コードを個人識別情報として用いる。

#### <被験者識別コード>

研究責任医師または研究分担医師は、個々の被験者の身元に関する情報を保護するため、各実施医療機関で通常診療の際に用いられるカルテ番号とは別に、被験者ごとに固有の識別符号(被験者識別コード)を付与し被験者登録を行う。この場合、以下の点に留意する。

- ① 実施医療機関で被験者識別コードとカルテ番号との対応表が適切に管理されること。  
(実施医療機関内の常設の組織での一元管理が望ましい。)なお、対応表は表形式でなくともよい。
- ② 対応表の保管期間は実施医療機関のカルテの保管期間より短くないこと。
- ③ 対応表の作成手順、管理、保管、修正方法及び他の機関からの元データに関する照会事項等に関する標準業務手順書が適切に整備されていること。

#### 13.3.3. 原資料の特定

当該試験において、以下の文書等を原資料とする。

- 1)説明文書及び同意文書
- 2)診療記録(試験に参加した被験者に関する実施医療機関にて管理されている診療録に記載されている情報)、看護記録、診療録に添付された画像および検査データ、試験薬管理表及びバイタルサインデータ等の症例報告書作成の元となるもの
- 3)症例報告書に入力され、かつ原データと解すべき以下の資料
  - ・研究責任医師等によるコメント
  - ・有害事象等の有無・試験薬との因果関係の判定及びコメント
  - ・脱落・中止の有無・中止日・内容及びコメント
  - ・被験者の本試験への登録に関する適格性判定等

#### 13.3.4 実施医療機関における試料・情報等の提供の記録の作成

各施設の研究責任医師は、登録被験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
- ・ 医薬品等を用いた日時及び場所
- ・ 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

### 13.3.5 データの二次利用について

本研究で得られたデータについては、国内外問わず、個人識別情報とリンクしない形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。附随研究についても、プロトコールを作成した上で本研究のデータを利用することがあり得る。

### 13.3.6 安全管理責任体制

各実施医療機関及びデータセンター等の当該試験関係者は、個人情報の利用にあたり、不正アクセスや情報流出等のリスクを最小化すべく、各実施医療機関及びデータセンターの規定に従い、各種安全管理対策を講じる。なお、標準業務手順書については適宜見直しを行い、継続的改善に努めることとする。

また、個人情報の適切な保護が確保できるよう、教育研修を通じて個人情報保護意識の啓発を図る。

### 13.3.7 被験者情報の開示等に対する対応

被験者本人より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、原則として当該被験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。

## 13.4. プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、被験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. 研究責任医師、実施医療機関の要件

### 13.5.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験における実施医療機関は、当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制があること、および臨床研究の相談窓口があることを前提とする。

研究責任医師は、本試験の参加に先立って、先進医療実施届出書（別紙 1-様式第 9 号：先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの）を TORG 事務局を通じて研究代表医師に提出する。

なお、以下の要件については必須とはしないが本試験を適正に実施する上で満たしていることが望ましい。

- ・ 本試験を直接支援する CRC が存在する
- ・ 事務手続きの施設内協力体制が存在する（事務的な各種手続きを円滑に行うための担当者または協力者が存在する）
- ・ （未承認・適応外薬を用いる場合）研究に用いる薬剤を管理する体制が存在する

### 13.5.2. 要件の確認手順

#### 1) 新規申請時

- ① 研究代表医師は試験開始前に本試験の参加施設へ先進医療実施届出書（別紙 1-様式第 9 号：先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの）を送付する。
- ② 各施設の研究責任医師は、先進医療実施届出書（別紙 1-様式第 9 号：先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの）に沿って自施設の体制が要件を満たしているか確認し、TORG 事務局を通じて研究代表医師に提出する。研究代表医師は各施設が参加要件を満たしていることを確認する。

#### 2) 試験実施中

試験開始後に参加施設を新たに追加する場合も、新規申請時と同様の手続きを行う。

また、研究責任医師は自施設の体制が定める要件を満たさなくなった場合、速やかに研究代表医師および TORG 事務局に報告する。

## 13.6. 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、データセンター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/> )

### 13.6.1. 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 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 データセンター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)(13.8. 参照)
  - ・その他認定臨床研究審査委員会が求める書類
- ② 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。
- ③ 研究代表医師は、先進医療に関する厚生労働省での審議を経た後、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および①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、データセンターを通じて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。
- ④ データセンターは、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。
- ⑤ データセンターは、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データセンターに情報提供する。
- ⑥ データセンターは、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、研究代表医師および各参加医療機関の研究責任医師へ「登録公開」となった旨を連絡する。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、データセンターに問い合わせること。

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、「13.6.2. 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および先進医療に関する厚生労働省での審議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し、原本を保管する。

また、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。

研究実施許可書の原本は施設にて保管し、コピーはデータセンターが保管する。

なお、認定臨床研究審査委員会および先進医療に関する厚生労働省での審議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。プロトコー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ールを用いる。もしプロトコー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ール、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ール、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。

## 4)各参加医療機関との契約

本研究は TORG と各実施医療機関との契約に基づき実施される。

TORG 事務局は認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターから受領した後、速やかに契約等の手続きを行う。各実施医療機関との契約締結が完了した際、その旨を締結先の研究責任医師へ連絡する。

## 13.6.2. 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、「13.6.1. 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、「13.6.1. 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 データセンターへ連絡すること。データセンター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) プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合(13.7.1. の改正・改訂にあたる場合)
- (2) プロトコー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データセンター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、データセンターを通じて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特定臨床研究(、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

(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、データセンター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、研究代表医師はデータセンターを通じて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
- ・ 登録期間終了後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データセンターにて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師はデータセンターを通じて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および先進医療に関する厚生労働省での審議の承認が得られた後、研究代表医師はデータセンターを通じて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、データセンター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、その変更の日から速やかに、データセンターを通じて変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、データセンターを通じて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データセンター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データセンターに連絡する。

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。

### 13.6.3. 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、データセンターを通じて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、データセンターを通じて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)

### 13.7. プロトコールの内容変更について

#### 13.7.1. プロトコールの内容の区分と変更手順

プロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコー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。定義と取り扱いは下記のとおり。

なお、プロトコールまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師はデータセンターを通じて速やかに最新のプロトコー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常に最新のプロトコールに従って試験を実施すること。

##### 1) 改正 (Amendment)

i) 試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性のある、ii) 試験の主要評価項目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ールの部分的変更。

研究代表医師の確認後に、データセンターを通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら、先進医療に関する厚生労働省での審議を経て、地方厚生局へ実施計画の変更届出を提出する。

その後データセンターから、各医療機関の研究責任医師へ改正の連絡を行う。研究責任医師は、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得たうえで、許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全参加施設は認定臨床研究審査委員会および先進医療に関する厚生労働省での審議で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

##### 2) 改訂 (Revision)

i) 試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がない、ii) 試験の主要評価項目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ールの変更。

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ールの変更、プロトコー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。

研究代表医師の確認後に、データセンターを通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら、先進医療に関する厚生労働省での審議を経て、地方厚生局へ実施計画の変更届出を提出する。

##### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコー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、特に注意を喚起したりするなどの目的で、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ールの補足説明。書式は問わない。

#### 13.7.2. プロトコール改正/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ー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。

#### 13.7.3. 電子症例報告書の修正

試験開始後に、電子症例報告書に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ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、かつ電子症例報告書の修正により被験者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、電子症例報告書の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない電子症例報告書の修正はプロトコール改訂としない。電子症例報告書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実施医療機関の規定に従う。

## 13.8. 本研究に関わる利益相反(COI)について

### 13.8.1. 本研究に関わる COI 管理について

本研究に関わる 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 3 月 2 日医政発 0302 第 1 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。

<sup>\*</sup> <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 臨床研究法に従う当該試験では、ガイド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 データセンターは、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、データセンターより受領した様式 B の記載内容を確認した上で、データセンターを通じて各参加施設研究責任医師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 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速やかにデータセンターを通じて研究代表医師に通知する。
- ⑤ 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】<sup>\*</sup>の欄に、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。
- <sup>\*</sup> 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ず、一致しない医師は本試験に関わるができない。よって、【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】<sup>\*</sup>の欄に入力する際は、「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。
- ⑥ 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。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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「研究分担医師リスト」をデータセンター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)

- ⑨ 「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。

- ⑩ 「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。
- 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、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E をデータセンターを通じて研究代表医師に通知する。

#### プロトコル、説明文書への利益相反の記載

- ⑫ 研究代表医師およびデータセンターは様式 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)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。また、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)については、説明文書に利益相反に該当する者の有無を正確に記載する。

#### 認定臨床研究審査委員会の審査

- ⑬ データセンター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、研究代表医師の監督のもと、認定臨床研究審査委員会に代理提出し、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

- ⑭ 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、①から⑬の手続きを繰り返す。プロトコ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、プロトコル改訂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 を更新してデータセンターに送付する。データセンターから様式 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ル改訂を行い、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
- ⑮ 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、⑥～⑧または⑩～⑫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、データセンター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。

#### 3) 定期報告時の手続き

- ⑯ 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、データセンターを通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

### 13.8.2. 本試験と関わりのある企業との COI について

本研究に要する費用は、小野薬品工業株式会社と TORG との契約に基づき小野薬品工業株式会社とその提携会社であるブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社より資金提供を受ける。TORG と各実施医療機関との間で締結される契約に基づき、実施医療機関には TORG より登録症例数に応じた研究費が支給される。

また、試験治療 B 群で用いる治療の一部は健康保険適応外の用法用量を用いるため、その部分に相当する薬剤は、小野薬品工業株式会社から無償提供を受ける。そのため、厚生労働省の定める先進医療のもとに、健康保険診療と無償診療の混合診療が行なわれる。

なお、ドセタキセルの製造販売をしている企業からのこの臨床試験への資金の提供等は受けていない。

### 13.8.3. TORG における COI 管理

研究代表医師や研究事務局、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 に関しては、TORG-COI 委員会が管理する。スタッフの COI についても同様に管理する。

また、本研究は原資の提供者から独立して運営され、原資提供者が本研究の計画、実施、解析、および発表における意思決定に関わることはない。本研究の計画、実施、解析、および発表に関する意思決定は、本研究の研究代表医師、研究事務局ならびに運営委員会が行う

### 13.9. 補償について

本研究は法施行前から継続して実施している研究であることから、新たな補償保険への加入は行わない。本研究に参加することで生じた健康被害については、保険診療技術の範囲内で提供する。その際、医療

費の自己負担分については被験者の負担とする。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. 賠償について

本研究に起因して被験者の身体障害が発生し、被保険者<sup>※1</sup>が法律上の賠償責任を負担することによって被害を被った場合（プロトコルの内容に不備があった場合の過失責任に限定した場合も含む）において金銭的賠償を行なう「臨床試験賠償保険」に加入する。

※1 本臨床研究に携わる者（臨床研究機関、臨床研究機関の長、研究代表医師、研究事務局、TORG など）

### 13.11. 知的財産について

本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、研究代表医師、研究事務局、実施医療機関および資金提供者の間で協議を行い、具体的な取り扱いや配分について決定する。

### 13.12. 本試験に関する情報公開

本研究の概要、進捗状況、主な結果は jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>)、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. モニタリング

研究代表医師は、臨床研究の結果の信頼性を確保するための品質管理の一環として、18.8.項に定めるデータセンターにモニタリングを実施させる。実施医療機関の長及び研究者等は、モニタリングの実施に協力するとともに、当該実施が円滑に行われるよう、必要な措置を講じなければならない。なお、モニタリングの詳細手順は、別途定める「TORG1630 モニタリングに関する標準業務手順書」に従う。

#### 14.1.1. モニタリング担当者の指名

研究代表医師は、モニタリング担当者の指名権限をデータセンターに委任し、データセンターはあらかじめ定められた要件を満たす者をモニタリング担当者として指名する。

#### 14.1.2. モニタリングの方法

本研究のモニタリングは、下記の方法により行い、実施医療機関訪問にて原資料との照合を含めて行うオンサイトモニタリングは実施しない。

##### 1) セントラルモニタリング（定期モニタリング）

実施医療機関外で提出された症例報告書のデータを分析・評価するモニタリング活動。なお、症例採否に関連する結果も対象とする。試験全体や実施医療機関別の傾向から試験が適切に実施されているかを確認し、リスクを早期感知する目的で行う。

##### 2) オフサイトモニタリング

実施医療機関外で電話・FAX・メール等の手段を用いて、プロセスドキュメント（例：Trial Master File、IRB 申請書・承認書の写し、規制当局への提出資料等）の確認を基に行うモニタリング活動。試験が適切に実施されているかを確認し、リスクを早期感知する目的で行う。

#### 14.1.3. 定期モニタリングレポートの作成

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会に提出され、検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や実施医療機関の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表医師、研究責任医師はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

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。

#### 14.1.4. モニタリング報告書の作成

モニタリング担当者は、セントラルモニタリング又はオフサイトモニタリング実施の結果、問題を認めた場合は、モニタリング報告書を作成し、研究責任医師及び研究代表医師／研究事務局に報告する。

**14.1.5. モニタリング後の対応**

研究代表医師／研究事務局は、定期モニタリングによって明らかとなった問題点について、実施医療機関の研究者と情報共有し、その改善に努める。実施医療機関の施設責任者は、定期モニタリングで対応が必要な事項の指摘を受けた場合には、当該実施医療機関の研究者等に周知を行い、適切な再発防止策を講じる。

**14.1.6. モニタリングの項目**

- ① 登録状況: 登録数
- ② CRF 回収状況
- ③ 適格性
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象
- ⑥ 有害事象/有害反応
- ⑦ プロトコル逸脱症例
- ⑧ プロトコル治療中止症例
- ⑨ 有効性の評価(増悪の有無、生存の有無)
- ⑩ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点: 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

**14.1.7. 適格性(適格・不適格)**

全登録被験者について、以下の定義に従って適格性を 1)～4)のいずれかに分類する。定期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定期モニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による症例報告書 review での検討を経て、最終的には研究代表医師の承認をもって 1)～4)のいずれかを確定する。

- 1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、3) 登録時不適格、4) 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、「4) 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。
- 3) 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、登録後に実施医療機関の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

**3) 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誤っており、患者選択規準を満たしていなかったことが登録後に判明。

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(研究責任医師／研究分担医師のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

**4) 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、重大な問題として扱う。

#### 14.1.8. 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」として定期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。

##### 1) 違反 violation

医師/実施医療機関に原因があっ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。臨床研究法に従う当該試験においては「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データセンターを通じて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。

定期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、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・医師/実施医療機関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、常に実施医療機関の研究責任医師/研究分担医師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被験者の安全が第一に優先されるため、個々の被験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、研究責任医師/研究分担医師の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。被験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。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

##### 3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

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定期モニタリングレポートに掲載しない。

#### 14.2. 施設訪問監査

本研究が適正に実施されたか否かを確認し、データの信頼性を保証することを目的として、TORG 研究者相互監査を行う。研究代表医師が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、症例報告書の記入データと診療録の照合(原資料の直接閲覧)等を実施する。なお、監査の詳細手順は、別に定める「TORG1630 施設訪問監査に関する標準業務手順書(Appendix4)」に従う。

#### 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」を指す。

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、データセンターを通じて研究代表医師/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データセンターを通じて研究代表医師/研究事務局に報告する。

#### 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い、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、研究代表医師は状況を把握次第速やかにデータセンターを通じて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(14.1.7.に関わる項目)【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) プロトコルに関する重大な不適合(14.1.8 に関わる項目)【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ル規定の不遵守など

##### 3) その他の重大な不適合【違反】

- 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. 中央判定

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。

#### 15.2. 附随研究

本研究では附随研究を行わない。

#### 15.3. PD-L1(28-8)測定

本研究では PD-L1(28-8)の発現の有無は適格規準、除外規準、層別化因子には含めないが、後解析で PD-L1(28-8)の発現の有無を調べることで、PD-L1 のバイオマーカーとしての意義を検討する。なお、PD-L1(22C3)の結果については情報収集しない。

##### 15.3.1. 対象腫瘍検体と検体の授受

保険償還にて PD-L1(28-8)測定未実施の被験者(扁平上皮癌の被験者、PD-L1(22C3)測定のみ実施の被験者等)において、同意を得られた症例で腫瘍組織の PD-L1(28-8)の測定を行う。本研究とは別に PD-L1(28-8)測定についての同意を取得する。測定に用いる検体は、本研究開始直前の再診断時や手術の検体も可とする。測定は株式会社エスアールエルのみでの実施とする。なお、株式会社エスアールエルへ委託した検査費用については TORG で負担する。

検体の処理方法については、検査を受託している各検査機関が定めている方法に従う。

また、保険償還で実施しない PD-L1(28-8)測定において、株式会社エスアールエルの送付伝票及びスライド検体は、全て登録時に発行される登録番号(特定の個人が識別できない状態)で管理されることから、原則、対応表の作成はない。

##### 15.3.2. 測定結果の報告と既存データの取り扱い

保険償還で実施しない PD-L1(28-8)測定に関しての測定結果報告書は、株式会社エスアールエルから直

接各実施医療機関及び TORG 事務局に提供される。TORG 事務局は測定結果報告書の写し 1 部をデータセンターに提供するとともに、Excel にて測定結果報告書の授受記録を作成する。提供された測定結果報告書は、実施医療機関及び TORG 事務局、データセンターにて各自保管を行う。

PD-L1(28-8)の測定結果については電子症例報告書に入力しデータセンターへ報告する。もし複数回にわたり PD-L1(28-8)測定を行っている場合は、最終の結果を報告する。

なお、本研究の同意取得前に既に PD-L1(28-8)の測定が行われている場合については、患者の同意を得た後、測定結果を電子症例報告書に入力する。

### 15.3.3. 検体の保管・廃棄

保険償還で実施しない PD-L1(28-8)測定に関して、株式会社エスアールエルにて受領したスライド検体のうち、染色済みの標本は、SRL 羽村ラボラトリー(〒205-0003 東京都羽村市緑ヶ丘 3-5-5)にて 10 年間保管する。未染色スライドについては株式会社エスアールエルにて適切に破棄し、返却は行わない。

## 16. データの取扱いおよび記録の保管

研究責任医師、TORG 事務局、データセンターは「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」に従い、本研究に関する試料および情報について、漏えい、混交、盗難、紛失が起こらないよう必要な管理をする。参加施設における本研究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。データセンターにおける最長の保管期間はデータセンターと TORG との契約が終了した後、5年間としているが、延長する場合もある。また集積された情報の廃棄方法は、データセンターと TORG 事務局で相談をして、適切に廃棄する。

## 17. 業務の委託

TORG はプロジェクトマネジメント業務、データマネジメント業務、統計解析業務、施設訪問監査業務、PD-L1 測定業務等を外部組織に委託し、契約書に記載した事項について業務の手順、進捗、成果物の確認を行い、適切に実施されるよう管理する。

## 18. 研究組織

### 18.1. グループ代表者

岡本 浩明

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構(TORG)理事長  
〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA.PRYLE 新横浜 822  
TEL: 045-534-4112 FAX: 045-479-8948

### 18.2. 研究代表医師

岡本 浩明

横浜市立市民病院 呼吸器内科・腫瘍内科 科長/がんセンター長  
〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045-316-4580 FAX: 045-316-6580

E-mail: [REDACTED]

### 18.3. 研究事務局

下川 恒生

横浜市立市民病院 呼吸器内科 部長  
〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045-316-4580 FAX: 045-316-6580

E-mail: [REDACTED]

谷口 友理

横浜市立市民病院 呼吸器内科 医長

〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号  
TEL: 045 -316 -4580 FAX: 045 -316 -6580  
E-mail: [REDACTED]

#### 18.4. 共同研究機関(実施医療機関)及び研究責任医師

共同研究機関の名称:記載省略

研究責任医師の氏名:記載省略

理由:当該試験は多施設共同研究であり、共同研究機関が随時更新されることから、変更の都度「共同研究機関リスト」を Appendix5 として作成し、認定臨床研究審査委員会へ報告する。

#### 18.5. 統計解析責任者

三角 俊裕

横浜市立大学医学部 臨床統計学講座 講師

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 B-442

TEL: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

#### 18.6. 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を受ける。

委員長 吉村 明修 東京医科大学病院 臨床腫瘍科 教授

委員 高山 浩一 京都府立大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 教授

委員 田村 研治 鳥根大学医学部附属病院 先端がん治療センター 教授

委員 室谷 健太 久留米大学バイオ統計センター 教授

#### 18.7. TORG 拡大理事会/臨床試験委員会

本研究の計画、実施、解析、および発表に関する意思決定を行う。

#### 18.8. データセンター

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

責任者:小寺 良夫 グローバル臨床研究支援センター 次長

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1 アネックス棟 5 階

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

#### 18.9. データマネジメント担当責任者

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

渡辺 理彦 グローバル臨床研究支援センター 課長

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1 アネックス棟 5 階

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

#### 18.10. モニタリング担当責任者

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター

渡辺 理彦 グローバル臨床研究支援センター 課長

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1 アネックス棟 5 階

TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

**18.11. 監査担当責任者**

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター  
 小寺 良夫 グローバル臨床研究支援センター 次長  
 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1 アネックス棟 5 階  
 TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]  
 E-mail: [REDACTED]

**18.12. 調整・管理実務担当責任者**

北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター  
 野中 美和 グローバル臨床研究支援センター 課長  
 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1 アネックス棟 5 階  
 TEL: [REDACTED] FAX: [REDACTED]  
 E-mail: [REDACTED]

**18.13. 保険償還以外の PD-L1 (28-8) 測定機関**

株式会社エスアールエル  
 責任者: 検査部門長 鶴巻 茂  
 〒192-8535 東京都八王子市小宮町 51  
 TEL: [REDACTED]

**18.14. 研究依頼者**

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)  
 事務局責任者: 嘉代博之 [REDACTED]  
 先進医療制度担当: 渡辺睦美 [REDACTED]  
 実施医療機関契約担当: 吉田典子 [REDACTED]  
 〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA.PRYLE 新横浜 822  
 TEL: 045-534-4112 FAX: 045-479-8948

**19. 研究結果の発表と研究の終了****19.1. 論文および学会発表**

原則として、公表論文は英文誌へ投稿することとし、研究結果の主たる公表論文の筆者は筆頭を研究事務局、それ以下は論文の投稿規定による原則に従って登録数の多い順に実施医療機関の研究責任医師または実施医療機関の研究責任医師が指名する研究分担医師を実施医療機関毎に選び共著者とし、最後に研究代表医師、TORG 理事長の順を基本とする。

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、登録数の多い実施医療機関の研究責任医師の中から、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決定する。

**19.2. 主要評価項目報告書・総括報告書**

本研究における論文(公表)のタイミングは下記3点を想定している。

- 1 1 回目の中間解析の結果が出た場合: 主たる解析<sup>※1</sup>を実施
- 2 試験が中止(無効中止など)になった場合: 主たる解析<sup>※2</sup>を実施
- 3 最終解析が終了した場合: 最終解析を実施

なお、本研究の「主たる解析<sup>※1</sup>」に含む項目は、第 II 相部分の主要評価項目(6 ヶ月無増悪生存割合、Grade3 以上肺臓炎発生割合)及び副次評価項目(奏効割合、有害事象発生割合)、「主たる解析<sup>※2</sup>」に含む項目は、第 III 相部分の主要評価項目(全生存期間)及び副次評価項目(無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合)とし、「最終解析」に含む項目は、「主たる解析<sup>※2</sup>」にかかる更新結果も含めた全データと定義する。

「主たる解析」又は「最終解析」の何れの解析の場合においても、解析が終了した時点で、厚生労働省医政局へ「主用評価項目報告書」又は「総括報告書」を提出した後に論文公表(学会発表)を行なう。

### 19.2.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は、主たる評価項目に係るデータ収集を行うための期間が終了してから原則 1 年以内に primary endpoint に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成する。

主要評価項目報告書は、研究代表医師の確認を得た後、認定臨床研究審査委員会に提出する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会承認から 1 か月以内に主要評価項目報告書の概要を Japan Registry of Clinical Trials (jRCT: <https://jrct.niph.go.jp/>) に公開するとともに厚生労働大臣へ提出する (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行う)。承認された主要評価項目報告書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。

### 19.2.2. 総括報告書

研究代表医師は、全ての評価項目に係るデータ収集を行うための期間が終了してから原則 1 年以内に、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」を作成する。

総括報告書は、研究代表医師の承認を得た後、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行う)。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は各施設の研究責任者を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

## 19.3. 研究終了

研究代表医師は、以下の①～③の手順にて主要評価項目報告書及び総括報告書の概要について審議依頼を行い、jRCT への公表をもって研究終了とする。

①研究代表医師は、法に規定する主要評価項目報告書及び総括報告書の概要について、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、「承認」の結論を得る。

②研究代表医師は、先進医療として求められる総括報告に①を添付した上で先進医療に関する厚生労働省での審議を受ける。

③研究代表医師は、②で「承認」の結論を得た後、認定臨床研究審査委員会に報告の上、1ヶ月以内に jRCT に公表する (②において修正があった場合には、その修正について再度、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き「承認」の結論を得る必要がある)。

研究終了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研究終了と結果の概要を文書にて報告する。結果の概要については、最終解析終了後に研究代表医師/研究事務局が作成する「総括報告書」を用いて報告してもよい。

なお、患者登録がなかった施設においては登録終了日をもって当該施設の研究終了日としてもよい。

## 20. 【Appendix】

Appendix 1 : 説明文書・同意書

Appendix 2 : 薬剤添付文書

Appendix 3 : TORG1630 モニタリングに関する標準業務手順書

Appendix 4 : TORG1630 施設訪問監査に関する標準業務手順書

Appendix 5 : 共同研究機関リスト

## 21. 参考文献

1. de Marinis F, Grossi F: Clinical evidence for second- and third-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 13 Suppl 1: 14-20, 2008
2. Murillo JR, Jr., Koeller J: Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-

- small cell lung cancer. *Oncologist* 11: 1095–9, 2006
3. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2354–2362, 2000
  4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2095–103, 2000
  5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 123–39, 2015
  6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–39, 2015
  7. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al: Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26: 4244–52, 2008
  8. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al: Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *Journal of Clinical Oncology* 32: 1902–8, 2014
  9. Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al: Molecular interactions between dying tumor cells and the innate immune system determine the efficacy of conventional anticancer therapies. *Cancer Res* 68: 4026–4030, 2008
  10. Ramakrishnan R, Assudani D, Nagaraj S, et al: Chemotherapy enhances tumor cell susceptibility to CTL-mediated killing during cancer immunotherapy in mice. *J Clin Invest* 120: 1111–1124, 2010
  11. Lee F, Jure-Kunkel MN, Salvati ME: Synergistic activity of ixabepilone plus other anticancer agents: Preclinical and clinical evidence. *Ther Adv Med Oncol* 3: 11–25, 2011
  12. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al: Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30: 2046–2054, 2012
  13. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al: Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34: 2969–79, 2016
  14. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 17: 1497–1508, 2016
  15. Kanda S, Goto K, Shiraishi H, et al: Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. *Ann Oncol*, 2016, in press