

特発性肺線維症を合併した切除不能な小細胞肺癌に対する カルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ併用療法の第Ⅱ相試験

A phase 2 Study of Carboplatin and Etoposide plus Nintedanib for
Unresectable Limited / Extensive Disease Small Cell Lung Cancer
with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

TORG1835 / NEXT-SHIP

実施計画書

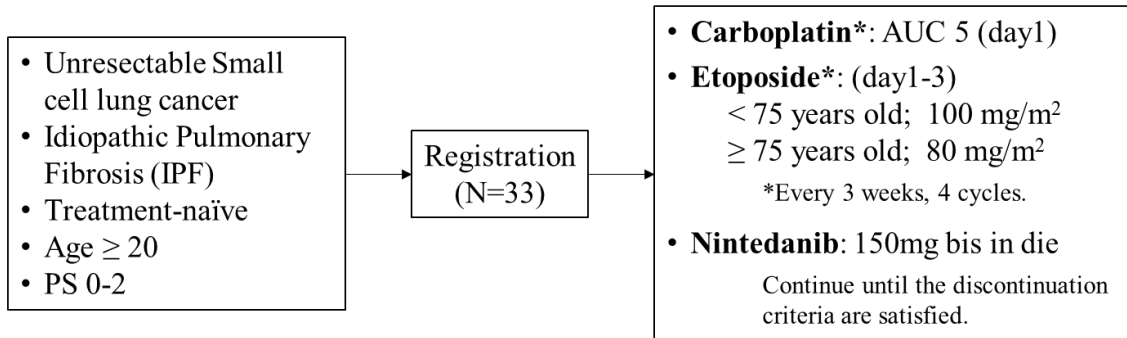
研究代表医師/研究事務局： 池田 慧
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科
〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1
TEL: 045-701-9581 [REDACTED]
[REDACTED]

TORG 代表者： 岡本 浩明（NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 理事長）
横浜市立市民病院 呼吸器内科

Ver1.20 2021 年 11 月 12 日
(Ver1.20 CRB 承認 2021 年 11 月 22 日)

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; 以後 IPF) を合併した切除不能な小細胞肺癌に対する、カルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ併用療法の安全性と有効性を評価する。

主要評価項目: 細胞障害性抗癌剤の投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合

副次評価項目: IPF の急性増悪発現割合

IPF の無急性増悪生存期間

IPF 初回急性増悪までの期間

奏効割合

無増悪生存期間

全生存期間

有害事象発生割合

0.3. 対象

IPF を合併した切除不能な小細胞肺癌

0.4. プロトコール治療

	薬剤	用量	投与方法/投与時間	投与日
細胞障害性抗癌剤	カルボプラチン	AUC 5	静注/30-60 分	day1
	エトポシド	75 歳未満は 100 mg/m ² 75 歳以上は 80 mg/m ²	静注/60-120 分	day1,2,3
分子標的治療薬	ニンテダニブ	150mg 1 日 2 回	内服/朝・夕食後	毎日

- 3 週 1 コースとして、4 コース施行する
- ニンテダニブはプロトコール治療中止規準に該当するまで継続する
- カルボプラチン・エトポシドの最終投与日 (完遂した場合には 4 コース目の day3) を、細胞障害性抗癌剤の投与終了日と定義する

0.5. 主な適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 細胞診もしくは組織診で病理学的に小細胞肺癌と確認されている。
- 2) 切除不能である。(限局型、進展型を含む)

- 3) 化学療法未施行である。
- 4) HRCTにて「肺基底底部および末梢優位に明らかな蜂巣肺所見」かつ/又は「肺基底底部および末梢優位の線維化に合致する網状影かつ牽引性気管支拡張の所見」を認める。
- 5) 肺機能検査で%FVC \geq 50%, %DLco \geq 30%である。
- 6) 同意取得日の年齢が20歳以上(上限なし)である。
- 7) ECOG Performance status (PS)が0-2である。
- 8) 病変を有する患者(RECIST version 1.1にて測定可能病変の有無を問わない)。
- 9) 登録前14日以内の最新の検査値(登録日14日前の同一曜日は可)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 /mm³
 - ② ヘモグロビン \geq 9.0 g/dL
 - ③ 血小板数 \geq 10 \times 10⁴/mm³
 - ④ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
 - ⑤ AST \leq 100 IU/L
 - ⑥ ALT \leq 100 IU/L
 - ⑦ 血清クレアチニン \leq 2.0 mg/dL
 - ⑧ PT-INR \leq 2
 - ⑨ 蛋白尿 \leq +1
 - ⑩ SpO₂ \geq 90% (room air)
- 10) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている
- 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。

0.6. 本試験におけるIPF急性増悪の定義

以下のすべてを満たす場合をIPFの急性増悪と定義する。

- 1) 1か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症。
- 2) 胸部CTで両側すりガラス影またはコンソリデーションが出現する。
- 3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない。
- 4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない

0.7. 症例数設定根拠

本試験における細胞障害性抗癌剤の投与終了後28日までのIPFの急性増悪発現割合の閾値を20%、期待値を5%と設定した。片側有意水準5%未満、検出力75%以上と設定すると、二項分布に基づく正確検定による必要症例数は30例となる。数例の解析除外例を考慮して、予定登録症例数は33例とした。

0.8. 予定登録数／研究期間

目標登録数:33例

登録期間:3年(2019年8月1日(jRCTに登録された日)~2022年7月31日)

追跡期間:最終症例登録日より1年

総研究期間:4.5年(2019年8月~2024年1月(jRCTに総括報告書が公表された日))

0.9. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局 池田 慧

実施医療機関名 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科

住所 〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

登録に関する連絡先と受付時間

データセンター

特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構 TORG 事務局

受付時間:月曜日～金曜日 9:00～17:00(祝祭日・年末年始(12/29～1/4)を除く)

0.10. 試験運営費用

本試験の運営に要する研究費として、公益財団法人 日本呼吸器財団の平成 30 年度研究助成、かながわ県立病院がん基金研究助成金、および、公益財団法人臨床薬理研究振興財団 2019 年度研究奨励金を受けている。

【目次】

0. 概要	- 1 -
0.1. シェーマ	- 1 -
0.2. 目的	- 1 -
0.3. 対象	- 1 -
0.4. プロトコール治療	- 1 -
0.5. 主な適格規準	- 1 -
0.6. 本試験における IPF 急性増悪の定義	- 2 -
0.7. 症例数設定根拠	- 2 -
0.8. 予定登録数／研究期間	- 2 -
0.9. 連絡先	- 2 -
0.10. 試験運営費用	- 3 -
1. 目的	- 7 -
2. 背景と研究計画の根拠	- 7 -
2.1. 対象	- 7 -
2.2. 治療レジメン設定の根拠	- 8 -
2.3. 試験デザイン	- 10 -
2.4. 登録数設定根拠	- 11 -
2.5. 予定登録数と研究期間	- 11 -
3. 本試験で用いる規準および定義（肺癌）	- 11 -
3.1. 組織分類の定義（肺癌取扱い規約 第 8 版）	- 11 -
3.2. 病期分類の定義（UICC-TNM 分類 第 8 版）	- 12 -
3.3. 小細胞肺癌の病期分類	- 13 -
4. 本試験で用いる規準および定義	- 14 -
4.1. IPF の診断	- 14 -
4.2. 肺臓炎と IP 急性増悪との区別	- 15 -
4.3. 本試験における IPF 急性増悪の定義	- 15 -
4.4. 急性増悪の診断のために行う検査	- 15 -
5. 患者選択規準	- 16 -
5.1. 適格規準	- 16 -
5.2. 除外規準	- 16 -
6. プロトコール治療計画	- 17 -
6.1. 使用薬剤情報	- 17 -
6.2. 治療内容	- 18 -
6.3. 治療開始	- 19 -
6.4. 治療前中止	- 19 -
6.5. 投与規準	- 19 -
6.6. プロトコール治療中止規準	- 21 -
6.7. 併用療法および支持療法	- 21 -
7. 予期される有害事象	- 25 -
7.1. 有害事象の評価	- 25 -
7.2. カルボプラチン＋エトポシド	- 25 -
7.3. ニンテダニブ	- 25 -

8. 評価項目・臨床検査	- 26 -
8.1 登録前評価項目	- 26 -
8.1.1 登録までに評価する項目	- 26 -
8.1.2 登録前 28 日以内に評価する項目	- 26 -
8.1.3 登録前 14 日以内に評価する項目	- 26 -
8.2. プロトコール治療開始から追跡期間終了までの検査および評価項目	- 27 -
8.3. 後治療、予後に関する情報	- 29 -
8.4. スタディーカレンダー	- 29 -
9. 疾病等(有害事象)報告	- 30 -
9.1.有害事象の評価	- 30 -
9.2. 重篤な有害事象	- 30 -
9.3. 実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順	- 31 -
9.4. 研究代表医師／研究事務局の責務	- 33 -
9.5. 実施医療機関への通知	- 35 -
9.6. モニタリングにおける有害事象の検討	- 35 -
9.7. 効果安全性評価委員会の対応	- 36 -
10. 有効性と安全性の解析	- 36 -
10.1. 解析対象集団	- 36 -
10.2. 細胞障害性抗癌剤の投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合	- 36 -
10.3 IPF の急性増悪発現割合	- 36 -
10.4 IPF の無急性増悪生存期間	- 37 -
10.5 IPF 初回急性増悪までの期間	- 37 -
10.6 効果判定	- 37 -
10.7. 無増悪生存期間	- 40 -
10.8. 全生存期間	- 40 -
10.9. 有害事象発生割合	- 41 -
11. 統計的判断	- 41 -
11.1. 主たる解析と判断規準	- 41 -
11.2. 中間解析と試験の早期中止	- 41 -
11.3. 副次的評価項目の解析	- 41 -
11.4. 最終解析	- 41 -
11.5. 探索的解析	- 42 -
12. 倫理的事項	- 42 -
12.1. 患者のプライバシーの保護	- 42 -
12.2. 説明文書による患者への説明事項	- 42 -
12.3. 本臨床試験に参加することによる利益と不利益	- 43 -
12.4. 同意の取得	- 43 -
12.5.同意撤回	- 43 -
12.6. 実施医療機関における研究実施承認	- 43 -
12.7. プロトコールの内容変更について	- 43 -
12.8. CRF の修正	- 44 -
12.9. 健康被害に対する責任および補償	- 44 -
12.10. 知的財産権	- 45 -

12.11. データの二次利用について.....	- 45 -
12.12. プロトコールの遵守.....	- 45 -
12.13. 利益相反(COI)の管理について.....	- 45 -
13. モニタリングと監査.....	- 45 -
13.1. モニタリングの方法.....	- 45 -
13.2. 定期モニタリングレポートの作成.....	- 45 -
13.3. モニタリング後の対応.....	- 46 -
13.4. モニタリングの項目.....	- 46 -
13.5. 監査.....	- 46 -
14 不適合の管理.....	- 46 -
14.1. 不適合.....	- 46 -
14.2. 重大な不適合.....	- 46 -
15. 逸脱の取り扱い.....	- 47 -
16. データ収集.....	- 47 -
16.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF).....	- 47 -
16.2. CRF の入手方法.....	- 48 -
16.3. CRF の送付方法.....	- 48 -
16.4. データ入力.....	- 48 -
16.5. データ解析.....	- 48 -
16.6. データの保管管理.....	- 48 -
17. 試験の費用負担.....	- 49 -
17.1. 試験運営費用.....	- 49 -
17.2. プロトコール治療に必要な費用.....	- 49 -
18. 特記事項.....	- 49 -
18.1. 急性増悪の中央判定.....	- 49 -
18.2. ベースライン CT の中央判定.....	- 49 -
18.3. ストップングールの設定.....	- 49 -
18.4. 附随研究.....	- 50 -
19. 試験成果の帰属と結果の公表.....	- 50 -
19.1. 研究結果の発表.....	- 50 -
19.2. 総括報告書.....	- 50 -
19.3. 研究終了.....	- 50 -
20. 試験計画の登録.....	- 50 -
21. 別紙.....	- 50 -
22. 実施計画書改訂履歴.....	- 51 -
23. 文献.....	- 51 -
24. 本研究の用語定義.....	- 52 -
25. 付表:略語集.....	- 52 -

1. 目的

IPF を合併した切除不能な小細胞肺癌に対する、カルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ併用療法の安全性と有効性を評価する。

主要評価項目：細胞障害性抗癌剤の投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合

副次評価項目：IPF の急性増悪発現割合

IPF の無急性増悪生存期間

IPF 初回急性増悪までの期間

奏効割合

無増悪生存期間

全生存期間

有害事象発生割合

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

IPF を合併した切除不能な小細胞肺癌

2.1.2. 対象集団選択の根拠

小細胞肺癌は肺癌全体の約 15%を占めており、そのうち 30-40%は病変が同側胸郭内に加え対側縦隔・鎖骨上窩リンパ節までに限られる限局型、60-70%が胸郭外にまで広がる進展型に分類される。切除可能なのは限局型の中でもごく一部であり、切除不能例では限局型であれば放射線化学療法、進展型であれば化学療法が標準治療となる。小細胞肺癌は、非小細胞肺癌と比較して進行が早く、緩和療法のみでは生存期間中央値は限局型が 3 ヶ月、進展型が 1.5-2 ヶ月と予後不良である。

小細胞肺癌のうち、5-10%が診断時に間質性肺炎を合併し、非合併例と比較して予後不良である。間質性肺炎合併例においては、限局型でも放射線治療は行えず、進展型同様に化学療法単独で治療を行う。間質性肺炎合併例に対する化学療法を行う上で、最も危険な合併症は間質性肺炎の急性増悪である。化学療法による既存の間質性肺炎の増悪率は 5-20%と報告されており、致死率は 30-50%と高い。さらに、間質性肺炎の中でも、IPF 合併例は特に化学療法に伴う急性増悪のリスクが高いと考えられており、CT 上で IPF の特徴的な画像所見である usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを示す症例のほうが、non-UIP パターンを呈する症例に比べて、化学療法に伴う急性増悪を起こす頻度が高く、また急性増悪による治療関連死も多いと報告されている [1]。そのため、間質性肺炎合併例に化学療法を行う際には、いかに急性増悪を起こさずに化学療法をすすめるかが最重要であり、リスクの低い薬剤選択が前提となる。一方で、小細胞肺癌は、進行非小細胞肺癌と比較しても、緩和療法のみで治療をした場合の予後は極めて不良であり、また、化学療法の奏効割合も高いことから、リスクを負って化学療法を行うべき状況も多い。多くの治験・臨床試験において、間質性肺炎合併例は除外されており、また、間質性肺炎を合併した小細胞肺癌を対象とした前向き試験も殆ど無いため、有効かつ安全な治療開発が必要である。

2.2. 治療レジメン設定の根拠

2.2.1. 小細胞肺癌のキードラッグと間質性肺炎増悪のリスク

小細胞肺癌のキードラッグの薬剤性間質性肺炎の発症頻度と、添付文書上の記載を示した。

イリノテカン、本邦で行われた単剤療法の前向き試験において4-18%で薬剤性間質性肺炎を発症した[2]ため、間質性肺炎又は肺線維症のある患者への投与は禁忌と記載されている。また、アムルビシンは、本邦で行われた非小細胞肺癌患者61例を対象とした開発時の第Ⅱ相臨床試験において、既存の間質性肺炎の増悪が3例、新規の発現が1例、計4例が報告され、そのうち2例は間質性肺炎が原因となり死亡に至った。この結果をうけて、胸部単純X線写真で明らかであり臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症を合併している患者には、アムルビシンの投与は禁忌と記載されている。このため、間質性肺炎を合併した小細胞肺癌では、ただでさえ少ない小細胞肺癌の治療選択肢がさらに限定され、比較的安全性が示されている薬剤はプラチナ製剤とエトポシドしかないのが現状である。

	頻度	間質性肺炎合併例に対する添付文書上の記載	ステートメントにおける分類
イリノテカン	4-18%	禁忌	添付文書で禁忌であり、投与が推奨されない
アムルビシン	3%	禁忌(胸部 X 線で明らかで、臨床症状がある時)	添付文書で禁忌であり、投与が推奨されない
エトポシド	0.1%未満	記載なし	比較的安全性が示されている
ノギテカン	2%	慎重投与	データが無いが、不足している

2.2.2. 間質性肺炎を合併した小細胞肺癌の過去の臨床試験

間質性肺炎を合併した小細胞肺癌を対象とした前向き試験は、未治療の17例を対象に、カルボプラチン+ エトポシドを投与したパイロット試験が1つあるのみである[3]。主要評価項目である急性増悪の発症率は5.9%、副次的評価項目である奏効率が88.2%、無増悪生存期間の中央値が5.3ヶ月、全生存期間の中央値が10.6ヶ月であった。また、国立がん研究センター東病院で間質性肺炎合併小細胞肺癌に対してプラチナ製剤+エトポシドを投与した52人の後ろ向き研究では、一次化学療法中の急性増悪発症率は2%のみであった[4]。さらに、びまん性肺疾患に関する調査研究班の調査では、シスプラチン+エトポシドと、カルボプラチン+エトポシドの治療関連急性増悪の頻度は、それぞれ10.5%、3.7%であった[5]。一方で、よりハイリスクと思われるIPFを合併した症例のみの後方視的検討では、プラチナ+エトポシドであっても、24-27%と高率に急性増悪を発症した[1, 6]。IPFを合併した小細胞肺癌を対象とした前向き試験はこれまで無いため、有効かつ安全な治療開発が必要である。

2.2.3. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント

間質性肺炎を合併した肺癌の薬物療法は、エビデンスとなる無作為化比較対照試験が乏しく、肺癌診療ガイドライン内で標準治療は示されていない。日本呼吸器学会の腫瘍学術部会とびまん性肺疾患学術部会が合同で発行した間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント[7]では、間質性肺炎を合併した小細胞肺癌に対する初回化学療法としては、キードラッグの一つであるイリノテカンが禁忌であることから、プラチナ製剤+エトポシド療法を第一選択として提示している。

2.2.4. 小細胞肺癌に対する血管新生阻害薬

小細胞肺癌細胞では、VEGFR-2やVEGFR-3、PDGFRが過剰発現しており [8-9]、それが豊富な腫瘍血管新生や不良な予後に関連すると考えられている [10-11]。これまで、進展型小細胞肺癌を対象として、VEGFを標的とした抗体やマルチキナーゼ・インヒビターを用いた試験がいくつか行われてきた。抗VEGF抗体ベバシズマブは、シスプラチンないしカルボプラチン+エトポシドへの上乗せ効果を見るランダム化比較試験が過去に3つ報告されているが、SALUTE試験(第Ⅱ相試験)およびGOIRC-AIFA FARM6PMFJM試験(第Ⅲ相試験)ではベバシズマブの上乗せにより無増悪生存期間・奏効率は有意に改善したが[12-13]、IFCT-0802試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)では上乗せの有効性を示すことができず [14]、また、いずれの試験でも生存期間の延長効果は示せていない。スニチニブ、パンテダニブ、アフリバセプトも、それぞれ殺細胞性抗癌剤への上乗せで有効性を示すことができなかった [15-18]。

2.2.5. ニンテダニブ

ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α, β 及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR) 1-3及び血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)の各受容体において、ATP結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。血管新生阻害薬としては、既治療の進行非小細胞肺癌を対象としたLUME-Lung1試験でドセタキセルへの上乗せにより無増悪生存期間の有意な延長を認め、欧州では非小細胞肺癌の二次治療の薬剤として承認された [19]。小細胞肺癌では、既治療例に対して、ニンテダニブ単剤の有効性・安全性を評価する目的で単群第Ⅱ相試験が行われ [20]、主要評価項目である奏効率は5%と単剤での抗腫瘍効果は限定的だが、良好な認容性が示された。

ニンテダニブは、線維芽細胞の増殖・遊走及び形質転換に関わるシグナル伝達を阻害する作用もあり、本邦ではIPFに対する抗線維化薬としてのみ承認されている。IPFの患者に対するニンテダニブ150mg 1日2回、52週間投与の有効性・安全性を検証した第Ⅲ相国際共同試験であるINPULSIS試験 [21]では、ニンテダニブ群はプラセボ群に対して努力肺活量(FVC)の年間減少率の低下を有意に抑制した。また、52週間時点での中央判定で確認された急性増悪の発現率は、ニンテダニブ群1.9%、プラセボ群5.7%と、ニンテダニブ群ではプラセボ群と比較して有意に低下した($p=0.0010$)。加えて同試験のサブ解析では、毒性により減量を要した症例でも同等のFVC低下抑制効果が見られた [22]。この結果、本邦では2015年7月にIPFへの効能・効果でニンテダニブ(用法・用量は150mg×2/日、患者の状態により100mg×2/日に減量する)の製造販売が承認された。また、本邦では、IPFを合併した進行非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル±ニンテダニブのランダム化第Ⅱ相試験(J-SONIC試験)が現在進行中である [23]。

2.2.6. 試験実施の根拠

小細胞肺癌は緩和療法のみの場合には予後が著しく不良(緩和療法のみでの全生存期間は、LDで3ヶ月、EDで1.5-2ヶ月)であり、間質性肺炎合併における急性増悪のリスクを加味しても化学療法の重要性がより大きい。IP合併小細胞肺癌を対象とした唯一の前向きパイロット試験の結果を参考に、カルボプラチン+エトポシドが標準治療として用いられることが多い。しかし、背景のIPをIPFのみに限定すると、プラチナ製剤+エトポシドであっても24-27%と高率に急性増悪を発症する可能性がある。IPFを合併した小細胞肺癌を対象とした前向き試験はこれまで無く、急性増悪を惹起するリスクの低い有効な治療選択肢の確立が必須である。

間質性肺炎合併例において、化学療法による腫瘍縮小効果は間質性肺炎非合併例と大きな差は認めないが、予後の改善効果に関してはこれまで十分に検討されていない。IPF の標準治療薬であるニンテダニブは、血管新生阻害薬としての抗腫瘍効果に加え、IPF を合併した肺癌の化学療法時における最も重篤な合併症である急性増悪の発症を抑制する効果が期待される。また、既治療進展型小細胞肺癌に対するニンテダニブの安全性は第Ⅱ相試験で確認されている。間質性肺炎を合併した小細胞肺癌の治療における現在みなし標準治療とされているカルボプラチン+エトポシドにニンテダニブを上乗せした 3 剤併用療法は、IPF を合併した切除不能な小細胞肺癌の将来の標準治療の最有力候補である。

カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブを上乗せした 3 剤併用療法の安全性・有効性を検討した試験は過去にないが、これまでに行われたカルボプラチン+エトポシドにニンテダニブと同様の作用メカニズムを持つ血管新生阻害薬・ベバシズマブの上乗せ効果を見る試験では、いずれも良好な忍容性が示されている。また、小細胞肺癌以外でも、現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+ナブパクリタキセルとニンテダニブの併用療法のランダム化試験(J-SONIC 試験)をはじめ、ニンテダニブはプラチナダブレットやドセタキセルなど多くの細胞障害性抗癌剤との併用療法の試験が行われ、良好な忍容性が示されている。カルボプラチンは、ニンテダニブとの薬物間相互作用がないことが第Ⅰ相試験で確認されている [24]。さらに、in vitro の検討において、エトポシドは、ニンテダニブと併用した際に、ニンテダニブのグルクロン酸抱合を阻害せず、薬物間相互作用は起こらないことが確認されている [25]。

本試験では、IPF を合併した切除不能な小細胞肺癌に対する標準治療の確立のため、多施設共同第Ⅱ相試験による検証を行う。プラチナ併用療法にニンテダニブを併用することで IPF の増悪のリスクを軽減するかどうかを検討するとともに、ニンテダニブによる抗腫瘍効果も示されており、無増悪生存期間や生存期間についても副次的評価項目として評価が可能である。本試験は世界初の IPF 合併小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験であり、その結果は臨床に多大なインパクトを与えると考えられる。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 本試験の試験治療レジメン

	薬剤	用量	投与方法／投与時間	投与日
細胞障害性抗癌剤	カルボプラチン	AUC 5	静注／30-60 分	day1
	エトポシド	75 歳未満は 100 mg/m ² 75 歳以上は 80 mg/m ²	静注／60~120 分	day1,2,3
分子標的治療薬	ニンテダニブ	150mg 1 日 2 回	内服／朝・夕食後	毎日

- 3 週 1 コースとして、4 コース施行する
- ニンテダニブはプロトコール治療中止規準に該当するまで継続する
- カルボプラチン・エトポシドの最終投与日(完遂した場合には 4 コース目の day3)を、細胞障害性抗癌剤の投与終了日と定義する

2.3.2. 評価項目の設定根拠

間質性肺炎の中でも、IPF は極めて予後不良であり、死因のうち急性増悪が 40%と最多である。また、化学療法による既存の間質性肺炎の増悪率は 5-20%、致死率は 30-50%と報告されており、間質性肺炎の中でも IPF 合併例は特に急性増悪を起こす頻度が高く、また急性増悪による治療関連死も多いと報告されている [1]。そのため、間質性肺炎合併例に化学療法を行う際には、いかに急性増悪を起こさずに化学療法を管理していくかが重要であり、急性増悪のリスクの低い薬剤選択

が大前提となる。また、前述の通り、IPFを対象とした第Ⅲ相試験である INPULSIS 試験では、中央判定した急性増悪の発現率が、ニンテダニブ群 1.9%、プラセボ群 5.7%と、ニンテダニブ群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。よって、小細胞肺癌に合併した IPF においても、同様に急性増悪の抑制効果を示すことが期待される。このため、本試験では主要評価項目を細胞障害性抗癌剤の投与中および投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合とする。

2.3.3. 本試験の臨床的仮説

IPFを合併した切除不能な小細胞肺癌に対して、従来みなし標準治療と考えられてきたカルボプラチン+エトポシド療法にニンテダニブを併用することで、IPFの急性増悪の発現が抑制される。

2.4. 登録数設定根拠

本試験における主要評価項目は、細胞障害性抗癌剤の投与中および投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合である。IPF はその他の間質性肺炎よりも化学療法に伴う急性増悪の頻度が高く、プラチナ+エトポシドでも 24-27%で急性増悪したという報告もある。そのため、閾値は 20%と設定した。一方で、過去の前向き・後ろ向き研究はともに症例数が少ないものの、プラチナ+エトポシドのレジメンは比較的急性増悪を惹起しにくい可能性がある(2%-10.5%)。さらに、ニンテダニブの併用により急性増悪発症抑制効果が期待できる(最初の 1 年で 4.7%→1.9%、初回急性増悪までの時間についてログランク検定するとハザード比 [HR] 0.32)。これらのデータから、期待値は 5%と設定した。症例集積の見込みを勘案した上で、片側有意水準 5%未満、検出力 75%以上と設定すると、二項分布に基づく正確検定による必要症例数は 30 例以上となる。数例の解析除外例を考慮して、予定登録症例数は 33 例とした。

2.5. 予定登録数と研究期間

目標登録数:33 例

登録期間:3 年(2019 年 8 月 1 日(jRCT に登録された日)~2022 年 7 月 31 日)

追跡期間:最終症例登録日より 1 年

総研究期間:4.5 年(2019 年 8 月~2024 年 1 月(jRCT に総括報告書が公表された日))

3. 本試験で用いる規準および定義(肺癌)

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。病期分類は UICC による TNM 分類第 8 版に従う。

3.1. 組織分類の定義(肺癌取扱い規約 第 8 版)

本試験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

3.2. 病期分類の定義 (UICC-TNM 分類 第 8 版)

病期分類

病期	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
O期	Tis	N0	M0
IA期	T1	N0	M0
IA1期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2期	T1b	N0	M0
IA3期	T1c	N0	M0
IB期	T2a	N0	M0
IIA期	T2b	N0	M0
IIB期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIIA期	T3	N0	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
T4	N0	M0	
IIIB期	T4	N1	M0
	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
IVA 期	AnyT	Any N	M1a
	AnyT	Any N	M1b
IVB 期	AnyT	Any N	M1c

注)「病変全体径」とはすりガラス成分と充実成分を合わせた最大径を、「充実成分径」とは充実成分の最大径を表す。

TX	潜伏癌
Tis	上皮内癌 (carcinoma in situ: 肺野型の場合は、充実成分径 0cm かつ病変全体径 ≤ 3 cm)
T1	充実成分径 ≤ 3 cm
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、あるいは主気管支浸潤、臓側胸膜浸潤、肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺・閉塞性肺炎
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、あるいは壁側胸膜、胸壁、横隔神経、心膜への浸潤、同一葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	充実成分径 > 7 cm あるいは横隔膜、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、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節
N1	同側肺門リンパ節転移
N2	同側縦隔リンパ節転移
N3	対側縦隔、対側肺門、前斜角筋または鎖骨上窩リンパ節転移
M1	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜または心膜の結節、悪性胸水、悪性心嚢水、遠隔転移
M1a	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水 (同側・対側)、悪性心嚢水
M1b	肺以外の一臓器への単発遠隔転移
M1c	肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移

3.3. 小細胞肺癌の病期分類

限局型:

- 1) 病巣が片側肺に限局している
- 2) 反対側の縦隔および鎖骨上窩リンパ節までに限られている
- 3) 悪性胸水および心嚢水がみられない

進展型:

「限局型」の範囲を超えて癌が進行している

4. 本試験で用いる規準および定義

4.1. IPF の診断

本試験における IPF の診断は、Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [26]に従って行う。

- 1) まず原因の明らかな間質性肺疾患(慢性過敏性肺炎、膠原病関連、薬剤など)を除外する。
- 2) 次に HRCT 所見で 4 つのパターン(UIP パターン、Probable UIP パターン、Indeterminate for UIP パターン、Alternative Diagnosis)に分類する。

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous*	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion ("early UIP pattern")	Findings suggestive of another diagnosis, including: <ul style="list-style-type: none"> • CT features: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cysts ◦ Marked mosaic attenuation ◦ Predominant GGO ◦ Profuse micronodules ◦ Centrilobular nodules ◦ Nodules ◦ Consolidation • Predominant distribution: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Peribronchovascular ◦ Perilymphatic ◦ Upper or mid-lung • Other: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD) ◦ Distal clavicular erosions (consider RA) ◦ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ◦ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)
Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis†	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology ("truly indeterminate")	

(Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44–e68. より引用)

- 3)病理組織所見は 4 つのパターン(UIP パターン、probable UIP パターン、indeterminate for UIP パターン、Alternative Diagnosis)に分類する。

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> • Dense fibrosis with architectural distortion (i.e., destructive scarring and/or honeycombing) • Predominant subpleural and/or paraseptal distribution of fibrosis • Patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis • Fibroblast foci • Absence of features to suggest an alternate diagnosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Some histologic features from column 1 are present but to an extent that precludes a definite diagnosis of UIP/IPF And • Absence of features to suggest an alternative diagnosis <p style="text-align: center;">Or</p> <ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing only 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP or features favoring UIP secondary to another cause* • Some histologic features from column 1, but with other features suggesting an alternative diagnosis† 	<ul style="list-style-type: none"> • Features of other histologic patterns of IIPs (e.g., absence of fibroblast foci or loose fibrosis) in all biopsies • Histologic findings indicative of other diseases (e.g., hypersensitivity pneumonitis, Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, LAM)

(Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44–e68. より引用)

- 4) HRCT と病理組織所見から、総合的に IPF を診断する。

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

(Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. より引用)

本試験では、INPULSIS 試験の適格規準を参考に、病理組織所見は必須とせず、(2)HRCT 所見で UIP パターンまたは Probable UIP パターンを呈する症例を適格としている。

4.2. 肺臓炎と IP 急性増悪との区別

プロトコール治療中または追跡期間中に肺野に新規の陰影が出現し、感染や心不全・過剰輸液、癌性リンパ管症の増悪がないと主治医が判断したものを、本試験における肺臓炎と定義する。その中で、以下 4.3 に明記する定義をすべて満たし、かつ中央判定により既存の IP の急性増悪と判断されたものを、本試験における IP 急性増悪のイベントとして扱う。

4.3. 本試験における IPF 急性増悪の定義

以下のすべてを満たす場合を IPF の急性増悪と定義する。

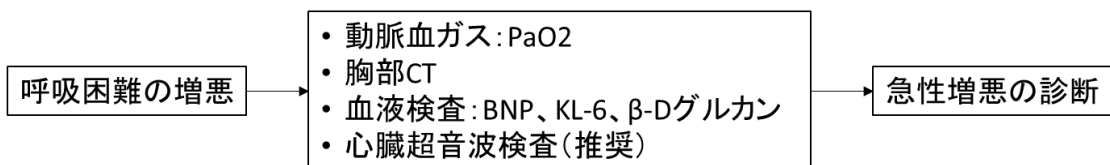
- 1) 1 か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症。
- 2) 胸部 CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションが出現する。
- 3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない。
- 4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない。

4.4. 急性増悪の診断のために行う検査

急性増悪が疑われる時は可能な限り以下の検査を行う。

- 1) 動脈血液ガス分析: PaO₂
- 2) 胸部 CT (単純 CT でも可、スライス厚 5mm 以下) ※安全に施行できる場合は、高分解能 CT (スライス厚 2mm 以下) を推奨
- 3) 血液検査: BNP、KL-6、β-D グルカン
- 4) 心臓超音波検査 (推奨)

診断手順:



5. 患者選択規準

5.1. 適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 細胞診もしくは組織診で病理学的に小細胞肺癌と確認されている。
- 2) 切除不能である(限局型、進展型を含む)。
- 3) 化学療法未施行である。
- 4) HRCTにて「肺基底底部および末梢優位に明らかな蜂巣肺所見」かつ/又は「肺基底底部および末梢優位の線維化に合致する網状影かつ牽引性気管支拡張の所見」を認める。
- 5) 肺機能検査で%FVC \geq 50%, %DLco \geq 30%である。
- 6) 同意取得日の年齢が20歳以上(上限なし)である。
- 7) ECOG Performance status(PS)が0-2である。
- 8) 病変を有する患者(RECIST version 1.1にて測定可能病変の有無を問わない)。
- 9) 登録前14日以内の最新の検査値(登録日14日前の同一曜日は可)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 /mm³
 - ② ヘモグロビン \geq 9.0 g/dL
 - ③ 血小板数 \geq 10 \times 10⁴/mm³
 - ④ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
 - ⑤ AST \leq 100 IU/L
 - ⑥ ALT \leq 100 IU/L
 - ⑦ 血清クレアチニン \leq 2.0 mg/dL
 - ⑧ PT-INR \leq 2
 - ⑨ 蛋白尿 \leq +1
 - ⑩ SpO₂ \geq 90%(room air)
- 10) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている
- 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。

5.2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) HRCTにおいて肺野のすりガラス陰影が網状影よりも広汎に認められる。
- 2) 間質性肺炎の明らかな病因がある(感染、塵肺、薬剤、サルコイドーシス、膠原病など)
- 3) IPFの急性増悪歴がある。
- 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) 有症状の脳転移や髄膜炎を有する。
- 6) 登録前56日間以内にピルフェニドン、免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンなど)、その他のIPFの治療薬(治験薬を含む)の投与を受けている。
- 7) ニンテダニブ、殺細胞性抗癌剤、免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けたことがある。
- 8) プレドニゾロン換算で10mg/日を超えるステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 9) 出血に関するリスクが高いと判断される。

- ① 出血傾向が認められる。
 - ② 喀血(目安として1回あたり2.5 ml以上の鮮血の喀出)または継続的に1週間以上発現する血痰の既往・合併を有する。
 - ③ 画像上、胸部大血管への明らかな腫瘍浸潤が認められる。
 - ④ 画像上、肺病変の明らかな空洞化が認められる。
 - ⑤ 画像上、明らかな血栓の存在が認められる。
 - ⑥ 抗凝固薬、抗血小板剤の投与が必要である(324 mg/日以下のアスピリンは許容する)。
- 10) 登録時に以下の先行治療または処置終了からの期間が経過していない。
- ① 手術(試験開胸・審査開胸を含む) 14日間
 - ② 姑息的放射線療法 14日間
 - ③ 胸腔ドレナージ療法 7日間
 - ④ 切開を伴う生検、胸腔鏡下生検、外傷に対する処置 7日間
 - ⑤ 輸血、造血因子製剤の投与 7日間
 - ⑥ タルク、抗菌剤 OK432 の胸腔内注入後排液を中止して7日間
- 11) 以下の重篤な合併症を有する。
- ① 症状を有する、あるいは登録前1年以内の脳血管障害
 - ② 適切な治療が行われているにも関わらず、コントロール不良な胸水・腹水・心嚢水貯留
 - ③ 消化管穿孔、ろう孔、憩室炎
 - ④ 適切な治療が行われているにも関わらず、コントロール不良な消化性潰瘍
 - ⑤ 適切な治療が行われているにも関わらず、コントロール不良の高血圧
 - ⑥ 症候性のうっ血性心不全、不安定狭心症、不整脈
 - ⑦ 登録前1年以内の心筋梗塞
 - ⑧ 適切な治療が行われているにもかかわらず、コントロール不良な糖尿病
 - ⑨ 処置を要する高度の創傷
 - ⑩ 血栓塞栓症
- 12) 処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する。
- 13) 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験のプロトコール治療中に妊娠を希望する場合。
- 14) 本試験のプロトコール治療中の避妊に同意しない。
- 15) 重篤な薬物アレルギーを有する。
- 16) その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例。

6. プロトコール治療計画

6.1. 使用薬剤情報

本試験で使用する薬剤は、医療機関において使用されている市販薬を使用するものとする。本研究で用いる医薬品は保険診療内で処方されるものであり、各実施施設の薬剤部等で他の医薬品と同様に適切に管理されているものを用いる。

一般名	販売名	剤形・含量	製造元
カルボプラチン	カルボプラチン バラプラチン など	450 mg / 45 ml 注射液 150 mg / 15 ml 注射液 50 mg / 5 ml 注射液	日医工株式会社 マイラン製薬株式会社 武田テバ薬品株式会社 沢井製薬株式会社 サンド株式会社 ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 ファイザー株式会社 日本化薬株式会社 武田薬品工業株式会社 武田テバファーマ株式会社
エトポシド	エトポシド ラステット など	100 mg 点滴静注液	シオノケミカル株式会社 武田テバファーマ株式会社 サンド株式会社 ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 日本化薬株式会社 武田薬品工業株式会社 光製薬株式会社 大興製薬株式会社
ニンテダニブ	オフェブ	100 mg カプセル 150 mg カプセル	日本ベーリンガー・インゲルハイム株式会社

6.2. 治療内容

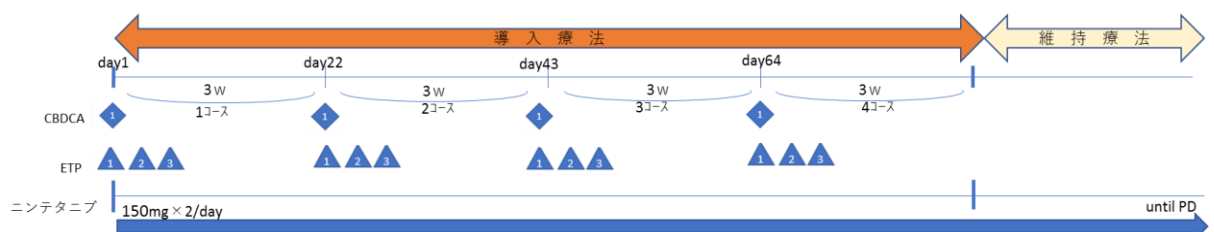
3 週 1 コースとして、4 コース施行する。

ニンテダニブはプロトコル治療中止規準に該当するまで継続する

カルボプラチン・エトポシドの最終投与日(完遂した場合には 4 コース目の day3)を、細胞障害性抗癌剤の投与終了日と定義する。

	薬剤	用量	投与方法／投与時間	投与日
細胞障害性抗癌剤	カルボプラチン	AUC 5	静注／30-60 分	day1
	エトポシド	75 歳未満は 100 mg/m ² 75 歳以上は 80 mg/m ²	静注／60~120 分	day1,2,3
分子標的治療薬	ニンテダニブ	150mg 1 日 2 回	内服／朝・夕食後	毎日

- 投与スケジュールは、試験実施計画書を遵守すること。
- 投与量は原則として 1 の位以下を切り捨てる。
-



6.3. 治療開始

原則として登録日から7日以内(同一曜日は可)にプロトコール治療を開始する。祝祭日による遅延は許容する。治療開始前7日以内(同一曜日は可)の臨床所見(PSを含む)および臨床検査値が、適格規準を満たしていることを確認した上で開始する。適格規準に抵触している場合は回復まで治療開始を延期する。7日を超えてプロトコール治療を開始した場合は、その理由を報告する。

6.4. 治療前中止

何らかの理由によりプロトコール治療を開始できないと判断した場合、プロトコール治療前中止とし、治療終了報告に詳細を記載し、速やかに提出すること。

6.5. 投与規準

6.5.1. カルボプラチンおよびエトポシドのコース開始規準(導入療法)

コース開始当日もしくはその前日に、以下の条件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。次コース投与予定日より22日以内に投与を開始できなかった場合はカルボプラチン、エトポシドを中止しニンテダニブのみ継続する。なお、「コース開始規準」の臨床検査値は第1コース開始時には適用しない。

表 6.5.1. コース開始規準

項目	投与規準
PS	0 - 2
体温(腋窩温)	≤ 38 °C
好中球数	≥ 1,500 /mm ³
ヘモグロビン	≥ 9.0 g/dL
血小板数	≥ 100,000 /mm ³
AST および ALT	≤ 100 IU/L
血中総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL
その他の非血液毒性(脱毛、高血圧を除く)	≤ Grade 2

6.5.2. カルボプラチンおよびエトポシドの減量規準

前コース内に以下の有害反応が認められた場合は、減量時の各薬剤の投与量規準に従い1段階ずつ減量する。減量後の再増量は許容しない。3回目の減量が必要となった場合はカルボプラチン、エトポシドの投与は中止としニンテダニブのみ継続する。

表 6.5.2.a 2コース目以降のカルボプラチンおよびエトポシドの減量規準

項目	減量規準	減量時期
好中球数	< 500 /mm ³	次回投与
血小板数	< 50,000 /mm ³	次回投与
発熱性好中球減少症	Grade 3	次回投与
その他の非血液毒性 (脱毛、高血圧、電解質異常を除く)	≥ Grade 3	次回投与

表 6.5.2.b. 減量時の各薬剤の投与量規準

75 歳未満

減量段階	カルボプラチン	エトポシド
開始用量	AUC 5	100 mg/m ²
1 段階減量	AUC 4	80 mg/m ²
2 段階減量	AUC 4	60 mg/m ²

75 歳以上

減量段階	カルボプラチン	エトポシド
開始用量	AUC 5	80 mg/m ²
1 段階減量	AUC 4	80 mg/m ²
2 段階減量	AUC 4	60 mg/m ²

6.5.3. エトポシドのコース内の休止、スキップ規準

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

- ・発熱 \geq Grade 1 (38°C以上)
- ・活動性の感染^{※1}がある。

活動性の感染^{※1}:内服も含め抗生剤の投与が必要と考えられる。気管支感染、肺炎感染、上気道感染、膀胱感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染

休止分のエトポシドは、day7 までであればコース開始規準をすべて満たす事を確認の上、投与を再開しても良いが、day8 以降には投与しない。すなわち、各コースで day7 までに投与できなかった場合は、残りのエトポシドの投与をスキップする。上記、休止、スキップした場合でも、次のコースのエトポシド投与は、投与開始規準を満たした場合、前コースの day 1 より数えて(3 週後の) day 22 から開始する。

6.5.4. カルボプラチン投与について

カルボプラチンの投与量の計算には Calvert の式を用い、GFR はクレアチニンクリアランス (Ccr)により代用する。Ccr の計算は Cockcroft-Gault の式を用いる。カルボプラチンの投与量は原則として 1 の位以下を切り捨てる。

6.5.5. ニンテダニブの休薬・減量・再開規準(維持療法)

ニンテダニブは下表の規準に準じて休薬を行う。休薬後、再開規準まで回復した場合は 1 段階減量して再開する。下記の規準に達しない場合でも、必要に応じて研究責任医師/研究分担医師の判断で休薬・減量することも可能とする。減量後の増量は許容しない。3 回目の減量が必要となった場合はニンテダニブの投与は中止する。

表 6.5.5.a. ニンテダニブ休薬・再開規準

項目	休薬規準	再開規準
AST および ALT	\geq Grade 2	\leq Grade 1
下痢	\geq Grade2 が 48 時間以上持続、 または \geq Grade3	\leq Grade 1
尿蛋白*	\geq Grade 3	\leq Grade 1

*試験紙による尿蛋白定性検査が3+ 以上の場合、1日の尿蛋白排泄量を測定する。蓄尿は必須とはせず、「尿蛋白(mg/dl)/尿中クレアチニン(mg/dl)比」を1日の尿蛋白排泄量の推定値として代用可とする。

表 6.5.5.b. 減量時のニンテダニブの投与量

減量段階	ニンテダニブ
1 段階減量	100 mg を 1 日 2 回
2 段階減量	100 mg を 1 日 1 回

6.6. プロトコール治療中止規準

プロトコール治療中止日は、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、画像診断により増悪が確認された場合は画像検査日、それ以外の場合は研究責任医師/研究分担医師がプロトコール治療中止と判断した日とする。

以下の規準に該当した場合にプロトコール治療中止とする。

- 1) RECIST ver1.1 による PD の確認もしくは明らかな増悪が臨床的に確認された場合。
- 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 IPF の急性増悪と判断された場合。
 - ② Grade4 の非血液毒性(電解質異常を除く)が認められた場合。
 - ③ 減量規準に従いカルボプラチン、エトポシドおよびニンテダニブ全てにおいての3回目の減量が必要になった場合。
 - ④ ニンテダニブの休薬が連続して22日休薬した場合(23日以降の再開は認めない)。
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
- 5) プロトコール治療中の死亡。
- 6) 登録後、不適合が判明した場合。
- 7) その他、主治医が治療継続不可能と判断した場合。

6.7. 併用療法および支持療法

6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

間質性肺炎の急性増悪に対する治療

- ◆ 低酸素血症の程度に応じた酸素投与、副腎皮質ステロイド薬の投与を行う。感染による肺炎が否定できない場合には、抗生物質を併用する。
- ◆ 重症例に対してはステロイドによる治療に加え、免疫抑制剤(シクロホスファミド、タクロリムス、シクロスポリン)の投与を考慮する。また、ステロイド投与が長期化する場合には、ニューモシスチス肺炎の発症抑制のためスルファメトキサゾール・トリメプリムの投与を検討する。

好中球減少時の発熱に対する対処(※発熱性好中球減少症診療ガイドラインに従う)

1) 発熱性好中球減少症(FN)発症時の評価

- ◆ 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°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の場合、速やかに重症度リスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。

- ◆ 重症度リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC) スコアリングシステム※1 を参考にし行う。
- ◆ 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(クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線検査を行う。
- ◆ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、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。

2) 抗菌薬の使用

- ◆ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。
- ◆ 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/mm³ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- ◆ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- ◆ 好中球数 100/mm³ 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。

3) G-CSF の治療的投与

FN 発生時の G-CSF の治療的投与については、「6.6.2. 3) G-CSF の治療的投与」を参照すること

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

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

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン

[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

悪心、嘔吐に対する治療

- ◆ 悪心・嘔吐に関しては、日本癌治療学会編:制吐薬適正使用ガイドライン 40)に従い積極的に制吐剤を投与すると共に、経口摂取が著しく低下した場合は水分と電解質の補充を行う。

貧血、血小板数減少に対する治療

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

6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

デノスマブやビスホスホネート系薬剤、オピオイドなど症状緩和に用いる薬剤、および合併症に対する治療薬の併用は、用いる抗がん剤との相互作用がない限り許容する。

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

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

1) G-CSF の一次予防的投与※

※一次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症が生じる前から、これらを予防する目的で G-CSF を投与すること。両群の FN 発症リスクは 10% 未満であるため、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」に従い、G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。高齢者であるという理由だけで G-CSF の一次予防を行うのは避けるべきであるが、「65 歳以上の高齢者」は FN が重篤化するリスク因子であるため、年齢以外の FN のリスク因子※を勘案しながら、研究責任医師/研究分担医師の判断により FN のリスクが高いと考えられる場合には G-CSF の一次予防的投与が許容される。

表 6.6.1.a. G-CSF の一次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。

薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム ・フィルグラスチム ・ナルトグラスチム ・レノグラスチム
開始時期	がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降
使用量 使用方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与 ・フィルグラスチム: $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム: $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム: $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期(ペグフィルグラスチム以外)	・好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。

	<p>・好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。</p>
--	---

2) G-CSF の二次予防的投与※

※二次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症がいったん生じた後に、再びこれらが生じることを予防する目的で G-CSF を投与すること。前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコール逸脱とはしない。

表 6.6.1.b. G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。

薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム ・フィルグラスチム ・ナルトグラスチム ・レノグラスチム
開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与 ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² 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(ペグフィルグラスチム以外)	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

3) G-CSF の治療的投与

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

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数 1,000/mm³ 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/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² 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	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。

	・好中球数が 2,000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。
--	---

6.7.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は、原病に対する放射線療法（原発巣および転移巣）、手術療法、プロトコー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（糖尿病に対するインスリン注射や、甲状腺ホルモンの補充療法は許容する）、免疫療法を行わない。

6.7.4. 後治療

プロトコール治療を毒性または患者希望にて中止した場合、肺癌の増悪（PD）、再発を確認するまでは肺癌に対する2次治療は原則として実施しない。ただし、患者の希望及び利益を優先する場合にはこの限りではない。有害事象が回復した後はニンテダニブの治療は許容する。プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として研究事務局へ相談する事。「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。相談内容、意思決定の経緯はCRFに記載する事。増悪や再発後の治療は自由とする。

プロトコール治療中止後のIPFに対する治療は規定しない。

7. 予期される有害事象

7.1. 有害事象の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

7.2. カルボプラチン+エトポシド

未治療の間質性肺炎合併進展型小細胞肺癌 17 例を対象に、カルボプラチン+ エトポシド（100mg/m²）の安全性・有効性を評価した唯一の前向き試験[3]における、主な有害事象を以下に示す。血液毒性；Grade3 以上に限ると、好中球数減少 88.2%、白血球減少 82.4%、発熱性好中球減少 11.8%、貧血 29.4%、血小板数減少 29.4%であった。非血液毒性；悪心 29.4%（Grade 3 以上が 5.9%）、嘔吐 5.9%（Grade 3 以上が 0%）、下痢 11.8%（Grade 3 以上が 5.9%）であった。

7.3. ニンテダニブ

IPF 患者に対してニンテダニブを投与した場合の予期される有害事象として、10%以上の患者に食欲低下(14.5%)、下痢（67.1%）、悪心（11.8%）、肝酵素上昇(AST、ALT、ALP、 γ -GTP 上昇等) (27.6%) が、5%以上の患者に体重減少、腹痛が発生する。

重篤な副作用としては以下のようなものがある。

- 重度の下痢(3.3%)；重度の下痢があらわれることがある。下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討する。
- 肝機能障害(0.9%)；肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施し観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中断し、適切な処置を実施すること。

- 血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、動脈血栓塞栓(0.5%));血栓塞栓事象があらわれることがある。血栓塞栓症の徴候がみられる場合は本剤による治療の中断を検討し、適切な処置を行うこと。
- 消化管穿孔(0.2%);消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 評価項目・臨床検査

各患者の治療期間は、初回投与開始日から、最終治療コース投与終了から1ヵ月後までの期間とする。各患者の追跡期間は最終登録終了後1年とする。

主要評価項目:細胞障害性抗癌剤の投与終了後28日までのIPFの急性増悪発現割合

副次評価項目:IPFの急性増悪発現割合

IPFの無急性増悪生存期間

IPF初回急性増悪までの期間

奏効割合

無増悪生存期間

全生存期間

有害事象発生割合

8.1 登録前評価項目

8.1.1 登録までに評価する項目

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体

8.1.2 登録前28日以内に評価する項目

- 1) 脳造影MRIまたは脳造影CT(アレルギーなどで施行できない場合には単純CT、単純MRIも可)
- 2) 胸腹部造影CT(両側肺野条件のHRCTを含む。アレルギーなどで施行できない場合には単純CTも可)
- 3) PET または骨シンチ
- 4) 精密肺機能検査: FVC、%FVC、DLco、%DLco 予測値
- 5) 安静時12誘導心電図

8.1.3 登録前14日以内に評価する項目

- 1) 全身状態:PS (ECOG)、身長、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数、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、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、PT-INR
- 4) 腫瘍マーカー:NSE、Pro-GRP
- 5) 間質性肺炎マーカー:KL-6
- 6) 尿検査:尿蛋白定性
- 7) 経皮的酸素飽和度 (SpO₂)

- 8) 動脈血酸素分圧 (PaO₂)
- 9) 胸部 X 線 (正面)
- 10) 自他覚所見 (CTCAE v5.0 日本語訳で記載)
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症
 - ・ 胃腸障害: 便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振、脱水
 - ・ 神経系障害: 味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - ・ 筋骨格系および結合組織障害: 筋肉痛、関節痛
 - ・ 感染症および寄生虫症: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - ・ 血管障害: 静脈炎
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

8.2. プロトコール治療開始から追跡期間終了までの検査および評価項目

8.2.1. 各コース投与前に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、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、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 尿検査: 尿蛋白定性
- 5) 経皮的酸素飽和度 (SpO₂)
- 6) 胸部 X 線 (正面)
- 7) 自他覚所見 (CTCAE v5.0 日本語訳で記載)
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症
 - ・ 胃腸障害: 便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振、脱水
 - ・ 神経系障害: 味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - ・ 筋骨格系および結合組織障害: 筋肉痛、関節痛
 - ・ 感染症および寄生虫症: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - ・ 血管障害: 静脈炎
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

8.2.2. カルボプラチン・エトポシドの最終投与日から 4 週 (-1 週) 後に評価する安全性評価項目

- 1) PS
- 2) 末梢血算: 白血球数、好中球数、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、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 胸部 X 線 (正面)
- 5) 経皮的酸素飽和度 (SpO₂)

8.2.3. カルボプラチン・エトポシドの投与終了後からプロトコール治療終了・中止まで、6 週毎[開始後 6 か月経過後は 9 週毎]に評価する安全性評価項目

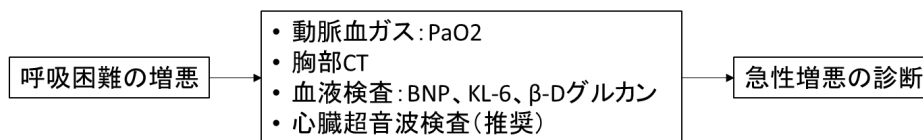
※ 8.2.2.以降は、原則として CT 撮影のタイミングとあわせて評価する (8.2.5. 有効性評価項目を参照)

- 1) PS、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数、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、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 尿検査：尿蛋白定性
- 5) 経皮的酸素飽和度 (SpO₂)
- 6) 胸部 X 線 (正面)
- 7) 自他覚所見 (CTCAE v5.0 日本語訳で記載)
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - 皮膚および皮下組織障害：脱毛症
 - 胃腸障害：便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
 - 神経系障害：味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - 筋骨格系および結合組織障害：筋肉痛、関節痛
 - 感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染
 - 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - 血管障害：静脈炎
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

8.2.4. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が増悪した場合
 - 動脈血液ガス分析：PaO₂
 - 胸部CT (単純CTでも可、スライス厚5mm以下) ※安全に施行できる場合は、高分解能CT (スライス厚2mm以下) を推奨
 - 血液検査：BNP、KL-6、β-Dグルカン
 - 心臓超音波検査 (推奨)

(参考) 急性増悪の診断手順：



- 2) 不整脈がみられた場合
 - 安静時 12 誘導心電図

8.2.5. 有効性評価項目

治療開始日を起算日として、増悪もしくは死亡が確認されるまで、開始後 6 か月間 (24 週) は 6 週毎 (-1 週から +1 週) に以下の検査を行い、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 か月 (24 週) 経過後は 9 週毎 (-1 週から +1 週) に変更する。

- 1) 胸腹部造影 CT (両側肺野条件の HRCT を含む) (アレルギーなどで施行できない場合には単純 CT も可)
- 2) 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 6 週毎 (開始後 6 か月経過後は 9 週毎) の検査は必須とはしない。

なお、腫瘍増悪前に後治療が行われた場合、後治療開始時点を打ち切りと定義し、腫瘍増悪の有無の評価は終了とする。

8.3. 後治療、予後に関する情報

1. IPF の急性増悪発現日、または、IPF の無増悪の最終確認日
2. 肺癌に対する後治療の有無と治療内容、開始日
3. IPF に対する後治療の有無と治療内容 (ニンテダニブ、ピルフェニドン、ステロイド、免疫抑制剤)、開始日
4. 死亡日または最終生存確認日
5. 死亡の場合はその死因

8.4. スタディーカレンダー

	登録前	細胞障害性抗癌剤投与中			ニンテダニブ投与中	
		各コース前	6 週毎	最終投与後 4 週後	6(9)週毎	呼吸困難増悪時
身体所見						
身長	○ ¹⁴					
体重	○ ¹⁴	○			☆	
PS	○ ¹⁴	○		○	☆	
自他覚所見	○ ¹⁴	○			☆	
臨床検査						
末梢血算	○ ¹⁴	○		○	☆	
血液生化学	○ ¹⁴	○		○	☆	
NSE, Pro-GRP	○ ¹⁴					
KL-6	○ ¹⁴					○
HBs 抗原・抗体, HBc 抗体, HCV 抗体	○ ^前					
尿検査	○ ¹⁴	○			☆	
BNP						○
β-D グルカン						○
SpO ₂	○ ¹⁴	○		○	☆	
PaO ₂	○ ¹⁴					○
FVC, %FVC	○ ²⁸					
DLco, %DLco	○ ²⁸					
安静時 12 誘導心電図	○ ²⁸					
画像検査						
胸部 X-P	○ ¹⁴	○		○	☆	
脳造影 MRI または造影 CT	○ ²⁸		◇		◇	

胸腹部造影 CT	○ ²⁸			○			●	□
PET または骨シンチ	○ ²⁸							
心臓超音波検査(推奨)								○

○:必ず実施(○^前:登録までに実施、○¹⁴:登録前 14 日以内に実施、○²⁸:登録前 28 日以内に実施)

◇:評価可能病変がある時、もしくは臨床的に必要と判断された場合に実施

☆:プロトコル治療期間終了・中止まで、治療開始後 6 か月(24 週)間は 6 週毎、6 か月(24 週)経過後は 9 週毎に実施

●:増悪もしくは死亡が確認されるまで、治療開始後 6 か月(24 週)間は 6 週毎、6 か月 (24 週) 経過後は 9 週毎に実施

□:単純 CT でも可、スライス厚 5mm 以下 ※安全に施行できる場合は、高分解能 CT (スライス厚 2mm 以下) を推奨

9. 疾病等(有害事象)報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師(研究代表者)に報告する。有害事象とは治療や処置に際して観察される、臨床研究の実施の有無に関わらず発生した全ての好ましくない意図しない徴候、症状、疾患をさす。なお、臨床研究法における(特定)臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等を含む。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト

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

で最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

9.1.有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 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。

プロトコル治療で用いる薬剤で予期される有害事象は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

9.2. 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する。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

1)死亡

- ① 登録後、プロトコル治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコル治療中またはプロトコル治療の最終投与日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコ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、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)

2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコール治療中またはプロトコール治療の最終投与日から 30 日以内に発生した Grade4 の有害事象(下表の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade4 の有害事象(下表の事象を除く)で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの(definite、probable、possible)

有害事象において緊急報告対象から除かれる事象

SOC*(CTCAE ver5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	コレステロール高値、GGT 増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振、低アルブミン血症

※SOC: System Organ Class (器官別大分類)

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プロトコール治療の最終投与日から 30 日以内に発生した Grade3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長*が必要となったもので、因果関係が否定できないものかつ予測されないもの
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長*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 (definite、probable、possible)

*「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) 医学的に重要な状態またはそれにつながるおそれのある疾病等

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの (骨髄異形成症候群 (MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、先天異常を来すもの、あるいはそのおそれのあるものと定義する。

9.3. 実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順

9.3.1 緊急報告

9.2 で規定した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実施医療機関の研究責任医師に伝える。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。

1) 死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に、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（以後、CRB）宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」の所定事項を可能な範囲で記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付し、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「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

2) 治療のために医療機関へ入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等で因果関係が否定できないものかつ、予測されない有害事象

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「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

3) その他医学的に重要な状態と判断される有害事象(肺臓炎)

Grade 3 以上、もしくは、Grade 3 未満でも CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションを認める肺臓炎は、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は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に、詳細な情報を「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること

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は、研究責任医師は「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に追加記入し随時報告する。

表 9.3.1 緊急報告の対象となる有害事象とデータセンター（研究代表医師/研究事務局）への報告期限のまとめ

重篤性		Grade1-3、入院あり その他医学的に重篤な状態*		肺臓炎※	Grade4		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
因果関係	あり	不要	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	不要	不要	初回:10 日以内 追加:随時	一次報告:72 時間以内 二次報告:7 日以内 追加報告:随時			

※プロトコル治療中または追跡期間中に発生した肺臓炎で、Grade3 以上、もしくは、Grade3 未満でも CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションを認めるもの、は因果関係を問わず報告を要する。

表 9.3.2 緊急報告の対象となる有害事象報告の報告期限のまとめと報告後の評価審議フロー

	因果関係の有無	SAE		Gr1-3のAE による入院 入院期間延長		死亡の恐れ のあるAE		死亡	
		有	無	有	無	有	無	有	無
① 研究分担医師 研究責任医師	因果関係有り/無しに 関わらず報告	10日 以内	不要	緊急報告 3日以内		緊急報告 3日以内		緊急報告 3日以内	
② 研究代表医師 研究事務局	因果関係無しとされた AEについて その判断を評価		不要		評価 ↓		評価 ↓		評価 ↓
③ 効果安全性 評価委員会	因果関係無しで良いか ②の判断の妥当性を検討		不要		審査 ↓		審査 ↓		審査 ↓
④ CRB	申請されたSAEを審査	審査	不要	審査	*	審査	*	審査	

【緊急報告連絡・送付先】

データセンター TORG 事務局

〒
[Redacted]

データセンターで受領した緊急報告は、内容が網羅されているかを確認し、すみやかに、研究事務局/研究代表医師へ報告をする。

9.3.2 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる因果関係がある、または否定できない有害事象が発生した場合、研究責任医師は、規定に従い実施医療機関の管理者に報告する。なお、「医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律」に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告※、実施医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの実施医療機関の規定に従って研究責任医師の責任において適切に行なうこととする。

※1 厚生労働大臣への報告先: 医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課

[Redacted]
[Redacted]

書式: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(Pmda)ホームページよりダウンロード可能

9.4. 研究代表医師／研究事務局の責務

9.4.1. 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

緊急報告の発生した実施医療機関の研究責任医師から報告を受けたデータセンターは、速やかに研究事務局/研究代表医師へ報告を行う。報告を受けた研究事務局/研究代表医師は報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、効果・安全性評価委員会とも協議の上、必要に応じて登録の一時停止(データセンターと全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。データセンターや実施医療機関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（電子メール可）による連絡も行う。

9.4.2. 効果・安全性評価委員会、CRB、厚生労働大臣への報告

1) 研究代表医師/研究事務局から効果・安全性評価委員会へ審議依頼

緊急報告された有害事象のうち Grade4 の非血液毒性および死亡に対しては、研究責任医師により因果関係なしと判断された場合でも、研究事務局/研究代表医師が実施医療機関からの報告に基づき当該有害事象の因果関係を再判定する。研究事務局/研究代表医師は、「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に研究事務局/研究代表医師としての見解（因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む）などを記載するとともに、今後の対策（試験の続行/中止の判断を含む）と有害事象に対する対応の妥当性についての意見書を添えてデータセンターを通じて効果・安全性評価委員会へ審議依頼をする。また、本試験において最も注意を要する有害事象である肺臓炎に関して、ストップルールを設定する（18-2. ストップルールの設定を参照）。10例登録の時点で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソレーションを認める肺臓炎が3例以上あった場合は、効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する。また、10例登録後も、必要に応じて研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができる。

この効果安全性評価委員会での審議により当該有害事象との因果関係が否定できないと判断された場合はCRBへ報告を行う。一方、効果安全性評価委員会での審議により当該有害事象との因果関係が否定できると判断された場合には、CRBへの報告義務は発生しない。

本試験の対象は、高リスクな患者であり、治療関連死亡が発生する毎に効果・安全性評価委員会に報告を行い、試験継続の可否について判断を仰ぐ（審査中、登録は継続する。）

2) CRBへの報告

研究事務局/研究代表医師は実施医療機関から72時間以内に緊急報告された有害事象すなわち Grade4 の非血液毒性および死亡が、因果関係がある、または因果関係が否定できない有害事象に該当すると判断した場合、「医薬品疾病等報告書（統一書式8）」に研究事務局/研究代表医師としての見解（因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む）などをすみやかに記載しデータセンターを通じてCRBに報告を行う（予期される有害事象は発生から15日以内、予期されない有害事象は発生から7日以内）。

緊急報告された有害事象のうち、因果関係がある、または否定できないと判断された予期されない Grade1-3のうち、入院治療を要するまたは入院治療の延期を要したものは15日以内にデータセンターを通じてCRBに報告を行う

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、データセンターを通じてCRBに報告する。

重篤性	Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡		
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない	
因果関係	あり	報告不要	15日以内	15日以内	7日以内	15日以内	7日以内
	なし	報告不要					

3) 厚生労働大臣への報告

本試験は未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験のため、研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコール治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、厚生労働大臣宛での「疾病等報告書(医薬品)別紙様式 2-1」を作成の上、データセンターを通じて厚生労働大臣に報告する。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内にデータセンターを通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課(trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

重篤性		Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡	
		予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
因果関係	あり	報告不要	15日以内	報告不要	7日以内	報告不要	7日以内
	なし	報告不要					

5) 追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「疾病等報告書(医薬品)別紙様式 2-1」に記入し、速やかにデータセンターに電子メール又は FAX で送付する。一次報告の際、CRB 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。

9.5. 実施医療機関への通知

研究代表医師/研究事務局は、CRBに報告を行った場合、審査・勧告内容についてデータセンターを通じ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、CRBによる審査を待たずに通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、その旨データセンターを通じて実施医療機関の研究責任医師に通知する。CRBへの報告を行わなかった場合も、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断についてデータセンターを通じ文書(電子メール可)にて通知する。

9.6. モニタリングにおける有害事象の検討

データセンターは報告があった全ての有害事象について、年2回定期モニタリングレポートを作成し研究事務局/研究代表医師/に電子メールにて報告する。研究事務局/研究代表医師は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象を慎重に検討し、実施医療機関からの報告漏れがないことを確認する。また、報告された有害事象がモニタリングレポートにすべてリストアップされていることも確認する。報告されたモニタリングレポートに 9.3.1. で定めた緊急報告対象となる有害事象の報告漏れを確認した場合、データセンターを通じ速やかに状況を確認し、研究責任医師に報告書の提出を指示する。

9.7. 効果安全性評価委員会の対応

効果・安全性評価委員会は、研究責任医師/研究事務局の求めに応じて、有害事象報告について内容を審査・検討し、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なう。判断結果は文書（電子メール等）にて研究事務局/研究代表医師へ報告する。

10. 有効性と安全性の解析

10.1. 解析対象集団

定期モニタリング・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。各症例の取り扱いは、データ固定前にデータセンターと研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

解析対象集団	定義
全登録例	本試験に登録されたすべての症例。
全適格例(PPS)	全登録例のうち、以下の規準を満たす症例を除いた症例。 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。 2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。 3. プロトコル治療が全く行われなかった症例。
全治療例	登録された症例のうち、プロトコル治療の一部又は全部が行われた全症例。

有効性評価項目は、全治療例および PPS における解析を行い、全治療例における解析を主とする。

安全性評価項目は、全治療例について解析を行う。

患者背景は、全治療例および PPS について解析を行う。

それ以外の項目は全治療例について解析を行う。

10.2. 細胞障害性抗癌剤の投与終了後 28 日までの IPF の急性増悪発現割合

細胞障害性抗癌剤(カルボプラチン・エトポシド)の投与中または最終投与日から 28 日以内に、以下のすべてを満たした症例を、IPF の急性増悪を発症したと定義する。

- 1) 1 か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症。
- 2) 胸部 CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションが出現する。
- 3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない。
- 4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない

登録日を起算日として細胞障害性抗癌剤の投与終了後 28 日までに IPF の急性増悪を認めた症例の割合。IPF の急性増悪の判断は急性増悪中央判定委員会にて確認し判断した結果にて算出する。

10.3 IPF の急性増悪発現割合

登録日を起算日として追跡期間内に IPF の急性増悪を認めた症例の割合。

10.4 IPF の無急性増悪生存期間

登録日を起算日として、IPF の急性増悪と判断する根拠が発生した日までの期間。

IPF 急性増悪なく死亡している場合は、死亡の原因を問わず死亡日までの期間。

小細胞肺癌に対する 2 次治療開始は打ち切りとせず、追跡期間終了時点で IPF 急性増悪と判断されていない生存例については、臨床的に IPF 急性増悪のないことが確認された日で打ち切りとする。この場合、診察のみで良い。ただし、文書のない伝聞のみでは不可。

10.5 IPF 初回急性増悪までの期間

登録日を起算日とし IPF の初回の急性増悪と判断する根拠が発生した日までの期間。

IPF 急性増悪の発現なく死亡した場合は、死亡日で打ち切りとする。

追跡期間終了時点で IPF 急性増悪と判断されていない生存例については、臨床的に IPF 急性増悪のないことが確認された日で打ち切りとする。この場合、診察のみで良い。ただし、文書のない伝聞のみでは不可。

10.6 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」に従った以下の手順により行う。

10.6.1. 奏効割合

測定可能病変を有する症例のうち、以下に示す最良総合効果が CR または PR のうちいずれかである症例の割合とする。

10.6.2. 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。

10.6.3. 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。

10.6.4. 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CRF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。

10.6.5. 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CRF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）。

10.6.6. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始後6週毎に「8.2. プロトコール治療開始から追跡期間終了までの検査および評価項目」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無をCRFにて報告する。

10.6.7. 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10mm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0mm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5mm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

何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

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

$$\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}$$

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 10.6.10.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

10.6.11. 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する。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。

ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 6 週後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合、最初の効果判定が治療開始から 6 週経過している場合の最良総合効果は SD、6 週未満の場合は NE となる。

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患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。

10.7. 無増悪生存期間

登録日を起算日とし増悪と判断する根拠が発生した日までの期間。

増悪なく死亡している場合は、死亡の原因を問わず死亡日までの期間。

増悪と判断されていない生存例については、臨床的に増悪のないことが確認された日で打ち切りとする。この場合、診察のみで良い。ただし、文書のない伝聞のみでは不可。

増悪の確認なくカルボプラチン、エトポシド、ニンテダニブ以外の薬剤の治療が行われた場合が行われた場合、後治療の開始を打ち切りとする。

画像検査を増悪の根拠とする場合、効果判定の規準(RECIST1.1)に従って判断する。臨床的に増悪とは考えない場合でも無増悪生存期間については画像検査上の「増悪」を採用し、その検査日とする。プロトコル治療続行の判断とは別のものであることに留意すること。

逆に、臨床的に明らかな増悪と判断する場合、「効果判定規準による増悪」に達していなくとも無増悪生存期間については「増悪」とする。

10.8. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。最終追跡調査時点で生存している症例や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

10.9. 有害事象発生割合

下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、アルブミン低下、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(AST または GOT)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT または GPT)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、尿蛋白、発熱、疲労、脱毛症、便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、食欲不振、脱水、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、筋肉痛、関節痛、気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、発熱性好中球減少症、静脈炎、呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性以外の Grade3 以上の有害事象が、観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11. 統計的判断

11.1. 主たる解析と判断規準

本試験では、症例登録終了後に行う主要評価項目を中心とする解析を主たる解析とする。

本試験の主たる解析の目的は、カルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することとする。

主たる解析は、主要評価項目である IPF の細胞障害性抗癌剤の投与中および投与終了後 28 日時点での IPF の急性増悪発現割合について、観察されたデータに基づいて割合の点推定値を算出する。90%信頼区間は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

主たる解析結果は研究事務局が主たる解析レポートとしてまとめ、本研究関係者で共有する。共有した後、本試験の評価項目の解釈、考察等を行い、適当な雑誌にて公表する。

11.2. 中間解析と試験の早期中止

本試験では有効性、無益性に関しての中間解析は行わない。

本試験では、研究期間内の安全性担保のため、ストップングルールを設定する(18.2.ストップングルールの設定を参照)。

11.3. 副次的評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的評価項目の解析を行う。副次的評価項目の解析は探索的であるため、統計学的な多重性の調整は行わない。

11.4. 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全ての評価項目に対する解析を行う。それ以外の時期には、効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き原則、主要評価項目の解析は行わない。最終解析結果は最終解析レポートとしてまとめ、研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会に提出する。研究代表医師、研究事務局は最終レポートの内容を総括し、内容を論文化することとする。

11.5. 探索的解析

本試験は IPF を合併した肺癌を対象とした試験であり、IPF の増悪リスクを評価するために、附随研究を予定している。ただし、附随研究を行う際には、別プロトコルを作成して行う。

12. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2013年10月フォルタレザ改訂版)¹⁾、および臨床研究法(平成29年法律第16号)²⁾ならびに関連通知、に従い本試験を実施する。

1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

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

本試験の開始に先立ち、研究代表医師は、本試験実施について、CRB 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を提出しなければならない。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本プロトコルを遵守する。

12.1. 患者のプライバシーの保護

症例に係るデータ収集等の際は、症例登録番号を使用し匿名化を行う。患者の氏名を含む個人情報等が、実施医療機関から研究事務局やデータセンターに知らされることはなく、患者の同定や照会は、登録時に付番される症例登録番号を用いて行う。また、対応表は、試験参加病院において各実施医療機関の規定に基づき適切に管理する。

12.2. 説明文書による患者への説明事項

症例登録に先立って、研究責任医師/研究分担医師は CRB 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。

- 1) はじめに
- 2) 臨床試験について
- 3) あなたの病気について
- 4) あなたの病気に対する治療方法について
- 5) 本臨床試験の対象と目的および治療法
- 6) 本臨床試験で受ける治療による、予測される治療効果および副作用
- 7) 本臨床試験全体の期間と参加人数
- 8) 本臨床試験に参加することによる利益と不利益
- 9) 他の治療方法について
- 10) 参加の同意と治療・検査の中止および同意撤回
- 11) 本臨床試験の倫理面について
- 12) この臨床試験の組織と研究費について
- 13) 病歴などの直接閲覧およびデータの二次利用
- 14) 個人のプライバシー保護について
- 15) 知的財産権について
- 16) 利益相反について
- 17) 治療に関わる費用負担と補償について
- 18) 質問の自由
- 19) あなたに守って頂きたいこと
- 20) 問い合わせ窓口

21) 文書による同意と撤回

12.3. 本臨床試験に参加することによる利益と不利益

本臨床試験に参加していただく患者さんに想定される不利益として、「7. 予測される有害事象」に記載されているような有害事象による健康被害が及ぶ可能性がある。それらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しているが、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすることはできない。

本臨床試験では、すでに承認された薬剤を使用しており、患者の健康保険を利用した治療を行う。特別な報酬が用意されているわけではなく、本臨床試験に参加することによる特別な利益はない。

12.4. 同意の取得

試験参加に際し、研究責任医師/研究分担医師は CRB の承認が得られた説明文書を用いて説明を行い、患者が試験の内容を十分理解したことを確認のうえ、本人の自由意思により試験参加の同意を文書により取得する。研究責任医師/研究分担医師は署名もしくは記名捺印された同意文書の写しを患者に手渡す。同意文書の原本は実施医療機関において保管する。

12.5. 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、研究参加への撤回を意味し、プロトコール治療中止の申し出(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のいずれかであるかを明確にし、速やかにデータセンターへ連絡する事。同意撤回があった際にはその旨並びに②と③の別を診療録に記録すること。

- ① 治療中止:以降のプロトコール治療中止の申し出(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。

12.6. 実施医療機関における研究実施承認

本試験実施にあたって、実施医療機関の研究責任医師は、CRB 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(CRB の審査結果通知書と CRB への提出書類)を用いて、実施医療機関の管理者の研究実施承認を得る。管理者の研究実施承認を得る手順については、実施医療機関の規定に従う。研究責任医師は、管理者の研究実施承認が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施承認書のコピーを TORG 事務局へ送付する。研究実施承認書の原本は実施医療機関が保管し、コピーは TORG 事務局が保管する。

12.7. プロトコールの内容変更について

本試験では CRB 承認後の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該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いとは下記のとおり。

12.7.1. 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および CRB の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に TORG 拡大理事会、臨床試験委員会の承認が必要である。効果・安全性評価委員会で改正に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき CRB の承認を得る。CRB の承認が得られた後、12.4. に準じて実施医療機関における承認を得る。

- ① CRB へプロトコール変更申請を行なう。版数管理:版数は整数を上げることとする(Ver2.0、3.0 …)ただし、CRB による意見に基づきプロトコール内容の変更が発生した場合、版数は小数点第 2 位をあげる(Ver2.01、3.01…)
- ② CRB におけるプロトコール変更承認後、研究代表医師は地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。
- ③ 各研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ報告する。

*変更申請に関する手続き等については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」に従う

12.7.2. 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員会および CRB の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に TORG 拡大理事会、臨床試験委員会者の承認が必要である。CRB の承認が得られた後、12.4. に準じて各実施医療機関における承認を得る。

改訂によるプロトコールと説明同意文書の版数管理:版数は小数点第 1 位をあげる(Ver1.1、1.2 …)。ただし、CRB の意見に基づきプロトコール内容を変更した場合、小数点第 2 位を上げる。(Ver1.11、1.12…)

12.7.3. 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。

12.8. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、規定の収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の承認の上で CRF 修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。

12.9. 健康被害に対する責任および補償

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

本試験はカルボプラチン・エトポシドが添付文書と異なる用量・用法であるが、通常の保険診療内で多くの施設で使用されている投薬方法であり、健康被害の補償保険の加入はしない。

12.10. 知的財産権

本試験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には、その取扱いについて実施医療機関の間で別途協議する。

12.11. データの二次利用について

本試験で得られたデータについて二次利用することが有益であると研究代表医師が判断した場合は、個人識別情報とリンクしない形で、データの二次利用(複数の研究の結果を統合しより高い見地から分析するメタアナリシスなど)をすることがあり得る。

12.12. プロトコールの遵守

実施医療機関の研究責任者、分担医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

12.13. 利益相反(COI)の管理について

臨床試験を行うに際し、企業の利益のために公正で適正な判断が妨げられている状態、または損なわれるのではないかと第三者に疑われる状態になることがあります。このような状態を「利益相反(conflict of interest: COI)」と呼びます。本試験に関わる COI の管理については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」(別紙 2)に従う。研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師それぞれの COI については、TORG のホームページ web サイトにおいて一覧を公開する。

TORG ホームページ →<http://www.torg.or.jp/>

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 については、TORG 利益相反委員会が管理する。

13. モニタリングと監査

13.1. モニタリングの方法

本試験のモニタリングは、中央モニタリングを行い、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。

中央モニタリング(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。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。

13.2. 定期モニタリングレポートの作成

試験が安全に、かつプロトコー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、TORG1835 運営委員、TORG 代表者に提出され、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。

13.3. 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責任医師／研究分担医師と情報共有し、その改善に努める。研究責任医師は、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、研究分担医師等に周知を行い、適切な再発防止策を講じる。

13.4. 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：不適格例/不適格の可能性のある症例
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ プロトコール治療中止理由
- ⑥ プロトコール逸脱
- ⑦ 報告義務のある有害事象
- ⑧ 有害反応/有害事象
- ⑨ 全生存期間、無増悪生存期間
- ⑩ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

13.5. 監査

本試験の質の保証を目的として、必要に応じて監査を行う。データセンターによるデータマネジメント上、重大なプロトコール違反、問題のあるプロトコール逸脱が多く発生した場合には、研究代表医師、研究事務局、統計責任者、TORG 事務局の協議の上で監査を実施する事を検討する。監査の手順等は JCTN-施設訪問監査ガイドラインを参考に作成した TORG 監査手順書に従う。TORG 事務局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、CRB の承認文書の確認、同意説明文書・同意書の確認、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。結果に関しては効果安全性評価委員会の指示のもと、必要に応じて CRB での評価を依頼する。

14 不適合の管理

研究責任医師は、本研究が臨床研究法又はプロトコールに適合していない状態(不適合)であると知った場合、実施医療機関の管理者に速やかに報告する。不適合のうち、特に重大な不適合については、研究代表医師へ報告し、研究代表医師は CRB へ報告をする。また、その当該情報を他の研究責任医師へ通知する。

14.1. 不適合

不適合とは、規則、プロトコール、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。

14.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、本研究の患者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。

- 1) 適格性に関する重大な不適合

違反登録

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

2)プロトコル違反

症例登録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

- CRB 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
- 個人情報漏洩または人権侵害により症例登録への重大な影響が認められるもの

15. 逸脱の取り扱い

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。なお、モニタリング担当者、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による施設への直接閲覧の申請があった場合、施設はこれを受けるとする。

15.1. 逸脱 deviation

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。

- ① 逸脱………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・研究責任医師/研究分担医師/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)

15.2. 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。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。

16. データ収集

16.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

本試験で用いる治療記録用紙(CRF)と提出期限は以下のとおり。

1. 症例登録

(様式 1-1)登録適格性確認書………登録時 FAX

2. 有害事象

「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」………9 項の報告期限に順ずる。

3. 治療記録

- (様式 3-1) 治療前記録用紙……………登録より 3 週間以内
- (様式 3-1-2) 治療前記録用紙-2……………登録より 3 週間以内
- (様式 3-2、3、4) 治療記録用紙……………2 コース毎に提出、維持療法は評価毎に提出
(いずれも 3 週間以内)
- (様式 3-5) 腫瘍縮小効果報告用紙……………評価毎に提出(画像測定より 3 週間以内)
- (様式 3-6) 治療終了報告用紙……………治療終了より 3 週間以内

4. 追跡調査記録

- (様式 4-1) 追跡調査用紙……………追跡依頼より 3 週間以内

16.2. CRF の入手方法

指定された会員用サイトより該当する CRF をダウンロードして利用する。

16.3. CRF の送付方法

登録適格性確認票、有害事象急送報告を除き、全ての CRF は郵送にてデータセンターへ送付する。患者の個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF には症例登録番号を用いる。

16.4. データ入力

データセンターは、研究責任医師/研究分担医師から送付された CRF のデータ入力を行う。また CRF の記載内容および整合性のチェックを行い、必要な場合には実施医療機関に問い合わせを行う。

16.5. データ解析

データセンターは、主要評価項目、副次的評価項目につき研究代表医師、研究事務局に提出する。

16.6. データの保管管理

本試験に関する登録患者の資料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保管する。実施医療機関の記録の保管期限、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。これより長期間の保存が必要となった場合、研究事務局は実施医療機関と協議した上で保存期間及び保存方法を決定する。

実施医療機関の研究責任医師は、症例登録の本試験に関する記録の作成を行なう。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第 53 条）で定める事項は以下のとおり。

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

データセンターにおける最長の保管期間は臨床研究が終了した日から 5 年間とするが、場合によっては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で適切に廃棄する。

17. 試験の費用負担

17.1. 試験運営費用

本試験の運営に要する費用は、公益財団法人日本呼吸器財団平成30年度研究助成、かながわ県立病院がん基金研究助成金、および、公益財団法人臨床薬理研究振興財団2019年度研究奨励金を利用する。

17.2. プロトコル治療に必要な費用

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は患者の健康保険が適用される。

18. 特記事項

18.1. 急性増悪の中央判定

IPFの急性増悪については、実施医療機関間のばらつきを確認することを目的に、画像中央判定委員により中央判定を実施する。

【画像の提出】 画像（CD-ROMまたはフィルム）

実施医療機関は登録直前の画像診断が下されたHRCTと、急性増悪と判断された胸部CTを提出する。プロトコル治療終了し追跡期間内に発生した急性増悪についても提出する。

【中央判定用画像の送付先】

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 池田 慧 宛
〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

【画像の保管に関する事項】

提出された画像は、実施医療機関からの返却要請がない場合には、画像中央判定結果固定後5年間保管する。5年間経過後はしるべき方法にて適切に廃棄する。

18.2. ベースライン CT の中央判定

本試験に登録されたすべての症例について、背景肺のCT所見の正確な評価と、IPF急性増悪のリスク因子解析を目的に、画像中央判定委員による中央判定を実施する。

なお、【画像の提出】、【中央判定用画像の送付先】、【画像の保管に関する事項】に関しては18.1に準ずる。

18.3. ストップングルールの設定

本試験では、プロトコル治療中または追跡期間中に発生した肺臓炎で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認めるものは、因果関係を問わず報告することとしている(9.3.1 緊急報告 を参照)。

10例登録の時点で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認める肺臓炎の報告が3例以上あった場合は、効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する(その間、試験への登録は中断しない)。

18.4. 附随研究

プロトコルを作成し、各実施医療機関の倫理審査委員会の承認を得た上で、本試験のデータを利用することがある。

19. 試験成果の帰属と結果の公表

19.1. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。ただし、研究代表医師または研究事務局は、研究の評価項目の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究グループの了承を得て行うことができる。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、登録数の多い順に貢献度の高かった実施医療機関研究者を実施医療機関毎に選び共著者とし、統計解析責任者、研究代表医師、最後にグループ代表者の順を基本とする。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い実施医療機関の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。

19.2. 総括報告書

研究事務局は、最終解析レポートを元に最終解析レポート発行日から1年以内に、本試験の対象の背景情報、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、グループ代表者の承認を得た後、CRBへ提出する。

研究代表医師、研究事務局はCRBの承認が得られてから1ヶ月以内に、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の概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに）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、各実施医療機関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。

19.3. 研究終了

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの英文論文が理事会に提出されたことをもって研究終了とする。論文掲載による終了の場合、jRCTにそのURLもしくは引用されたPubMedのURLを記載する。

20. 試験計画の登録

本試験は、試験実施に先立ち、事前にjRCTに登録する。

21. 別紙

以下の内容については別紙にて定める。

別紙1: 実施医療機関

別紙2: 特定臨床研究法取り扱い規定

別紙3: 研究組織

22. 実施計画書改訂履歴

2018年3月27日 初版作成 Ver0.10
2018年10月22日 プロトコール内容承認
2018年11月2日 TORG 理事会承認 Ver0.10
2019年6月7日 プロトコール固定 Ver1.00
2019年7月11日 Ver1.01
2019年8月14日 Ver1.02
2019年8月26日 Ver1.02 CRB 承認
2020年7月10日 Ver1.10
2020年7月20日 Ver1.10 CRB 承認
2021年11月12日 Ver1.20
2021年11月22日 Ver1.20 CRB 承認

23. 文献

1. J Thorac Oncol 2011; 6(7): 1242-6.
2. J Clin Oncol 1992; 10(8): 1225-9.
3. J Thorac Oncol 2011; 6(4): 801-7.
4. Anticancer Res 2013; 33(3): 1175-9.
5. びまん性肺疾患に関する調査研究班, 平成 21 年度研究報告書:105-107.
6. Int J Clin Oncol 2014; 19: 260-5.
7. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント, 日本呼吸器学会. 2017 年 10 月 20 日発行.
8. Lung Cancer 2004; 46(1): 11-9.
9. Lung Cancer 2009; 187(5): 321-9.
10. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 1105-10.
11. Histol Histopathol 2004; 19: 37-42.
12. J Clin Oncol 2011; 29: 2215-22.
13. J Clin Oncol 2017; 35(12): 1281-7.
14. Ann Oncol 2015; 26(5): 908-14.
15. Lung Cancer 2013; 79: 137-42.
16. J Clin Oncol 2015; 33(15): 1660-5.
17. J Clin Oncol 2007; 25(27): 4278-84.
18. J Clin Oncol 2014; 32(23): 2463-70.
19. Lancet Oncol 2014; 5(2): 43-55.
20. Lung Cancer 2016; 96: 108-12.
21. N Engl J Med 2014; 370(22): 2071-82.
22. Pulmonary fibrosis summit. Washington DC, USA, 2015 Nov.
23. Clin Lung Cancer 2017; 19(1): e5-e9.
24. Ann Oncol 2012; 23: 2094-2102.
25. ニンテダニブエタンスルホン酸塩 PMDA 審査資料 第 2 部 CTD の概要
(http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150619001/530353000_22700AMX00693000_K100_1.pdf)
26. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.

24. 本研究の用語定義

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い文言は以下により定義する。

「実施医療機関」:臨床試験が実施される医療機関をいう。

「研究責任医師」:法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に関わる業務を統括する医師をいう。

「研究代表医師」:多施設共同研究を実施する場合に複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。本試験では神奈川県立循環器呼吸器病センター池田慧をさす。

「研究分担医師」:実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に関わる業務を分担する医師をいう。

「研究事務局」:本試験が円滑かつ安全に遂行されるために研究代表医師の指導の下に各事務連絡、判断などを行う研究分担医師をいう。本試験では神奈川県立循環器呼吸器病センター池田慧をさす。

25. 付表:略語集

NSCLC:非小細胞肺癌/non-small cell lung cancer

EGFR: 上皮成長因子受容体/Epidermal Growth Factor Receptor

TKI: チロシンキナーゼ阻害剤/Tyrosine Kinase Inhibitor

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

PS: Performance Status

ORR: 奏効割合/Objective response rate

PFS: 無増悪生存期間 Progression Free Survival

QOL: 生活の質/Quality of Life

AUC: 血中濃度時間曲線下面積/Area Under the concentration-time Curve

* CBDCA は開発時の薬物動態データによりその消失クリアランスが糸球体濾過量(GFR)と強く相関しており、また遊離 CBDCA の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)と投与量の間には線形性があることが示されている。これらのことから目標 AUC 値と患者の GFR 値から CBDCA の用量を求める Calvert の式により CBDCA の投与量を設定することが一般的である。GFR 値はその利便性から肺癌領域においては Cockcroft-Gault の予測式による値を用いることが多い。

- Calvert の式 $CBDCA(mg) = target\ AUC \times (GFR+25)$

- Cockcroft-Gault の式 $Ccr(ml/min) = (140-Age) \times Weight / 72 \times 血清クレアチニン(女性の場合は \times 0.85)$