

高齢者化学療法未施行 III B/IV 期扁平上皮肺癌に対する  
*nab*-Paclitaxel + Carboplatin 併用療法と Docetaxel 単剤療法の  
ランダム化第 III 相試験

Carboplatin plus nab-Paclitaxel versus doceTAxel for elderly  
squamous non-small cell lung cancer  
CAPITAL study

実施計画書

研究代表医師：弦間 昭彦  
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

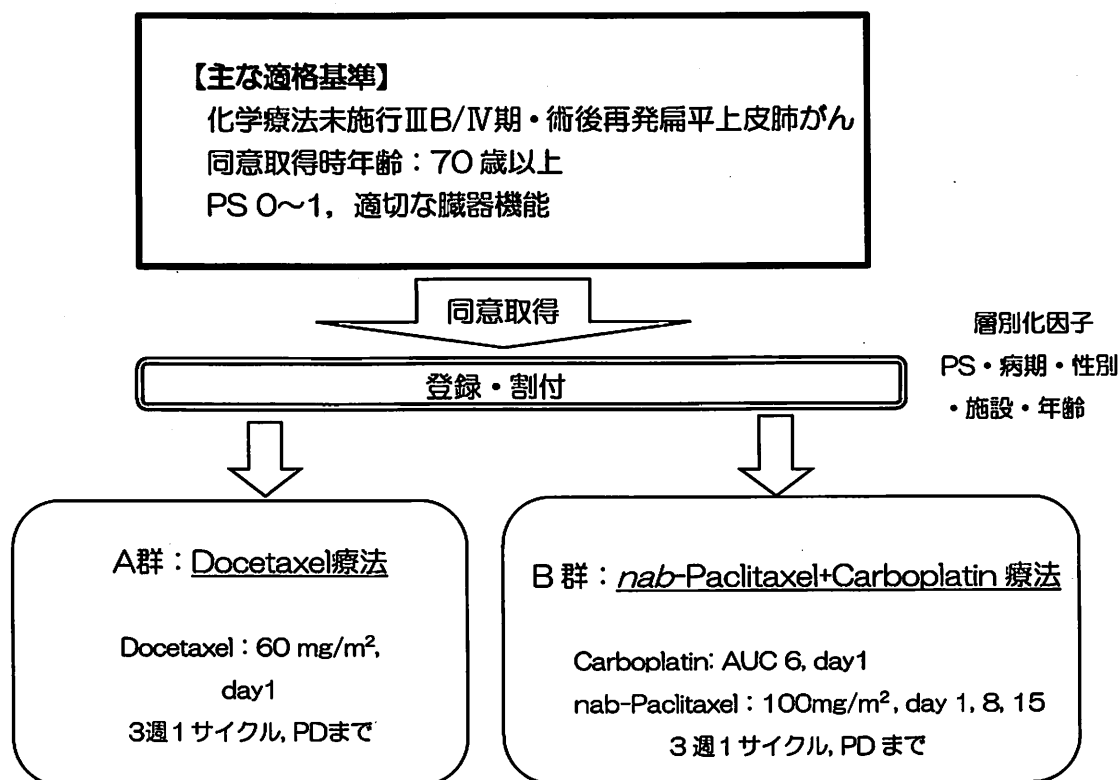
研究事務局：小暮 啓人  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1  
電話：052-951-1111 FAX：052-971-3334  
E-mail：yo-kogure@umin.ac.jp

2014年11月12日 (ver.0.20141112)  
2015年12月1日 (ver.1)  
2017年5月9日 (ver.2)  
2017年5月12日 (ver.2) 効果・安全性評価委員会承認  
2018年11月30日 (ver.3)  
2018年12月7日 (ver.3) 効果・安全性評価委員会承認  
2019年1月16日 (ver.3.1)  
2019年5月20日 (ver.4)  
2019年5月24日 (ver.4) 効果・安全性評価委員会承認

UMIN ID：UMIN000019843  
臨床研究実施計画番号：jRCTs041180110

## 0. 概要

### 0-1. スキーム



### 0-2. 目的

高齢者ⅢB/Ⅳ期・術後再発扁平上皮肺がんに対する Docetaxel (DOC) 療法と nab-paclitaxel (nab-PTX) + Carboplatin (CBDCA) 併用療法の有効性と安全性を比較検討し、nab-PTX + CBDCA 併用療法が高齢者進行再発期扁平上皮肺がんに対する治療として有望かどうかを評価する。

Primary endpoint：全生存期間 (Overall Survival, OS)

Secondary endpoints：無増悪生存期間 (Progression Free Survival, PFS), 奏効割合 (Response Rate, RR), 有害事象発生割合, QOL

### 0-3. 対象

高齢者ⅢB/Ⅳ期・術後再発扁平上皮肺がん

#### 主な適格基準

- 1) 組織診あるいは細胞診により確認されている扁平上皮肺がん（扁平上皮がん成分が50%以上を占める非小細胞肺がんおよび扁平上皮がん成分が50%以上を占める腺扁平上皮がんも可とする）。
- 2) 根治的放射線照射不能な臨床病期ⅢB期またはⅣ期，または術後再発の化学療法未施行例

- 3) ・NSCLC の治療を目的とした術後補助療法施行後に再発した症例については、術後化学療法が終了してから登録までに 12 ヶ月 (365 日) 以上経過していれば、登録可とする。測定可能病変の有無は問わない
- 4) 同意取得時年齢が 70 歳以上の症例
- 5) ECOG performance status scale (PS) が 0~1 の症例

#### 0-4. 治療

A 群： DOC 療法

B 群： nab-PTX+CBDCA 併用療法

#### 0-5. 予定症例数と試験期間

- ・予定登録症例数：250 例
- ・試験期間：7 年
- ・登録期間：5 年 (2015 年 12 月 1 日 ~ 2020 年 11 月 30 日)
- ・追跡期間：最終症例登録後 2 年

ただし、6 か月以内の登録延長は、プロトコール改訂手続きを不要とする。

#### 0-6. 問い合わせ先

##### ①試験内容に関する連絡先 (研究事務局)

小暮 啓人

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

電話：052-951-1111 FAX：052-971-3334

E-mail：yo-kogure@umin.ac.jp

##### ②症例登録に関する連絡先と受付時間

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究企画管理部

電話：052-951-1111 (ext.2751)

Fax：052-972-7740

E-mail：capital.office@nnh.go.jp

受付時間：平日 10 時~16 時

##### ③QOL に関する連絡先と受付時間

QOL 調査事務局：安藤 昌彦

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 データセンター

電話：052-744-1957

Fax：052-744-1302

E-mail：mando@med.nagoya-u.ac.jp

受付時間：平日 9 時~17 時

## 目次

<b>0. 概要</b> .....	- 1 -
0-1. スキーム.....	- 1 -
0-2. 目的.....	- 1 -
0-3. 対象.....	- 1 -
0-4. 治療.....	- 2 -
0-5. 予定症例数と試験期間.....	- 2 -
0-6. 問い合わせ先.....	- 2 -
<b>1. 目的</b> .....	- 6 -
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b> .....	- 6 -
2-1. 対象.....	- 6 -
2-2. 対象に対する標準治療.....	- 6 -
2-3. 試験治療設定の根拠.....	- 8 -
2-4. 試験デザイン.....	- 9 -
2-5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	- 10 -
2-6. 本試験の意義.....	- 10 -
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b> .....	- 11 -
3-1. 病理分類基準.....	- 11 -
<b>4. 患者選択基準</b> .....	- 13 -
4-1. 適格除外基準.....	- 13 -
<b>5. 登録・割付</b> .....	- 14 -
5-1. 登録前：参加申込み.....	- 14 -
5-2. 登録手順.....	- 14 -
5-3. ランダム割付と割付調整因子.....	- 15 -
<b>6. 治療計画と治療変更基準（プロトコール治療計画）</b> .....	- 15 -
6-1. 使用薬剤情報.....	- 15 -
6-2. A群：DOC療法.....	- 15 -
6-3. B群：nab-PTX+CBDCA療法.....	- 17 -
6-4. プロトコール治療中止と後治療.....	- 21 -
6-5. 併用療法・支持療法.....	- 22 -
<b>7. 臨床検査・評価スケジュール</b> .....	- 23 -
7-1. 期間の定義.....	- 23 -
7-2. 観察，検査項目および実施時期.....	- 23 -
7-3. スタディーカレンダー.....	- 27 -
<b>8. データ収集</b> .....	- 29 -
8-1. 登録番号.....	- 29 -
8-2. 症例報告書(Case Report Form：CRF).....	- 29 -
<b>9. 疾病等(有害事象)の報告</b> .....	- 29 -
9-1. 予測される副作用.....	- 29 -
9-2. 有害事象（adverse event, AE）の定義.....	- 29 -
9-3. 緊急報告及び疾病等報告の対象となる有害事象.....	- 30 -
9-4. 緊急報告の対象となる有害事象および疾病等の報告手順.....	- 31 -

9-5. 研究参加施設への連絡.....	32
9-6. 認定臨床研究審査委員会の意見への対応.....	32
9-7. 安全性の確保.....	32
<b>10. エンドポイントの定義と効果判定.....</b>	<b>32</b>
10-1. エンドポイントの定義.....	32
10-2. 効果判定のための観察および検査.....	34
<b>11. 統計的事項.....</b>	<b>37</b>
11-1. 解析対象集団.....	37
11-2. データの取り扱い.....	38
11-3. 統計解析手法.....	38
11-4. 試験実施期間.....	39
11-5. 目標症例数およびその設定根拠.....	39
11-6. 中間解析.....	40
<b>12. 倫理的事項.....</b>	<b>40</b>
12-1. 患者のプライバシーの保護と患者識別.....	40
12-2. 症例報告書およびデータの取扱い.....	40
12-3. 記録の保存.....	40
12-4. インフォームドコンセントと同意の取得.....	40
12-5. 説明文書による患者への説明事項.....	40
12-6. データの二次利用について.....	41
12-7. 試験実施計画書の遵守.....	41
12-8. 試験実施計画書の変更.....	41
12-9. 患者の健康被害に対する責任および補償.....	42
<b>13. モニタリングと監査.....</b>	<b>42</b>
13-1. 定期モニタリング.....	42
13-2. 適格性（適格・不適格）.....	43
13-3. 試験実施計画からの逸脱.....	43
13-4. 試験実施中止および中断.....	44
13-5. 監査.....	44
13-6. 原資料等の閲覧.....	44
<b>14. 研究機関の長への報告内容及び方法.....</b>	<b>45</b>
<b>15. 定期報告.....</b>	<b>45</b>
15-1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告.....	45
15-2. 厚生労働大臣への定期報告.....	46
<b>16. 試験終了の報告.....</b>	<b>46</b>
<b>17. 試験の費用負担.....</b>	<b>46</b>
17-1. 試験運営費用.....	46
17-2. プロトコール治療に必要な費用.....	46
<b>18. 利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項.....</b>	<b>46</b>
18-1. 利益相反の管理.....	46
18-2. 本試験に関する利益相反事項.....	47
<b>19 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....</b>	<b>47</b>
<b>20. 試験成果の帰属と結果の公表.....</b>	<b>47</b>

20-1. 試験成果の帰属.....	- 47 -
20-2. 結果の公表.....	- 47 -
20-3. 最終総括報告.....	- 47 -
<b>21. 試験計画の登録.....</b>	<b>- 47 -</b>
<b>22. 試験実施体制.....</b>	<b>- 48 -</b>
22-1. 参加研究グループ.....	- 48 -
22-2. 研究代表医師.....	- 48 -
22-3. 研究運営委員会.....	- 48 -
22-4. プロトコール作成委員.....	- 49 -
22-5. 研究事務局.....	- 50 -
22-6. データセンター.....	- 50 -
22-7. 統計解析担当者.....	- 51 -
22-8. QOL 調査事務局、QOL 解析責任者.....	- 51 -
22-9. 効果安全性評価委員会.....	- 51 -
22-10. 監査.....	- 52 -
22-11. 試験参加施設.....	- 52 -
<b>23. 文献.....</b>	<b>- 52 -</b>
<b>24. 略語.....</b>	<b>- 54 -</b>

## 1. 目的

高齢者ⅢB/Ⅳ期・術後再発期扁平上皮肺癌に対する Docetaxel (DOC) 療法と nab-Paclitaxel (nab-PTX) + Carboplatin (CBDCA) 併用療法の有効性と安全性を比較検討し、nab-PTX + CBDCA 併用療法が高齢者進行再発期扁平上皮肺癌に対する治療として有望かどうかを評価する。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2-1. 対象

#### 2-1-1. 疫学

2011年における本邦の肺癌死亡数は、70,272人であった。年齢別にみた肺癌死亡率は、一部の年齢層で減少傾向がみられるものの高齢者において特に高く、今後高齢者数人口が増加するため、肺癌死亡数は今後10年で1.4倍、20年で1.9倍に増加する。75歳以上の高齢者の肺癌死亡数の割合は、2005年で53%であったものが、10年後、20年後にはそれぞれ60%、68%と増加する。

2011年の肺癌罹患率は60代に近くなってから急増し、男性では、80代で胃がんの罹患率を超えて1位であった。年齢階級別にみると、55-59歳、60-64歳、65-69歳、70-74歳、75-79歳、80-84歳で各々、男性が人口10万対89.7、174.8、291.7、369.1、538.5、722.1、女性で、49.3、85.9、102.7、143.3、173.5、184.4と推計されている<sup>1,2</sup>。

#### 2-1-2. 臨床病理

肺癌は小細胞肺癌と非小細胞肺癌の2つに大別され、後者は全肺癌の約80%をしめる。非小細胞肺癌は、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん等に分類される。

#### 2-1-3. 対象集団選択の根拠

2-1-1で示したとおり、高齢者の肺癌患者は急速に増加することが予想され、この患者群に対する新たな治療戦略の確立が急務である。本邦での非高齢者を対象としたプラチナ併用療法を用いた比較試験は75歳未満を対象としたものが多く、70-74歳の症例は高齢者でありながら、非高齢者とも考えられるあいまいな年齢層である。現在、高齢者と非高齢者を明確に区別する物差しはないが、国内外での高齢者を対象とした大規模な比較試験は70歳以上が対象となっているものが多い。また、「2-3.試験治療設定の根拠」で後述しているようにCA031試験(CBDCA+PTX併用療法とnab-PTX+CBDCA併用療法を比較する第Ⅲ相国際共同試験)のサブセット解析において高齢者(70歳以上)に対して優れた成績が確認できている点を考慮し、本試験では70歳以上を対象として選択した。また、CA031試験の組織型別サブセット解析において扁平上皮がんにおいてnab-PTX + CBDCA併用療法の高い抗腫瘍効果が示唆されたため、対象とする組織型を扁平上皮がんとした。

### 2-2. 対象に対する標準治療

#### 2-2-1. 現在の標準治療に至る治療開発の経緯

進行非小細胞肺癌に関して、高齢者のみを対象とした臨床試験が実施されるようになり、ELVIS<sup>3</sup>、MILES<sup>4</sup>、WJTOG9904<sup>5</sup>の結果が報告され、高齢者においても抗がん剤治療を行うことで生存期間の延長効果が示された。これらの結果より、本邦での現時点での高齢者進行非小

細胞肺がんの標準的治療は、DOC, Vinorelbine (VNR), Gemcitabine (GEM) といった新規抗がん剤単剤治療であると考えられている。

Trial	レジメン	n	対象	Median PFS Month	Median OS Month	
ELVIS <sup>3</sup>	BSC	78	≥70 歳	-	4.8	
	VNR	76			6.4	P<0.03
MILES <sup>4</sup>	VNR	233	≥70 歳	18weeks	8.2	
	GEM	233		17weeks	6.4	P=0.93 P=0.69
	VNR+GEM	232		19weeks	6.9	
WJTOG9904 <sup>5</sup>	DOC	89	≥70 歳	5.5	14.3	
	VNR	91		3.1	9.9	P=0.14

DOC: Docetaxel, GEM: Gemcitabine VNR: vinorelbine

しかし近年高齢者に対するプラチナ併用療法を評価する試験が行われるようになってきた。70歳以上、PS 0-2 の症例を対象とした VNR, GEM 単剤と CBDCA+weekly paclitaxel (wPTX) 併用療法を比較するランダム化第Ⅲ試験結果が報告された (IFCT-0501)<sup>6</sup>。PFS は、単剤群の 2.8カ月にたいし CBDCA+wPTX 群で 6.0カ月と有意な延長を認め、生存期間中央値においても、各々 6.2カ月、10.3カ月 (HR 0.64, p<0.0001) と有意に生存期間の延長を示し、初めてプラチナ併用療法が高齢者における標準治療の 1つとされた。

本邦では、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) と West Japan Oncology Group (WJOG) の intergroup trial である JCOG0803/WJOG4307L 試験結果が 2011 年の ASCO annual meeting で発表された<sup>7</sup>。70歳以上で cisplatin (CDDP) 一括投与が不適切か、75歳以上の PS 0,1 の症例を対象とし、DOC (D 群) と CDDP+DOC 併用各週投与併用療法 (DP 群) を比較する比較第Ⅲ試験が行われ、中間解析の結果が報告された。中間解析の結果、最終解析時に DP 群が D 群を MST で有意に優る確率が 0.996% であることが示され、本試験は無効中止となった。奏効割合は、D 群が 24.6%, DP 群が 34.3% (p=0.1013), PFS は D 群が 4.4 ヶ月, DP 群が 4.7 ヶ月 (p=0.3036) と有意差は認めなかった。生存期間中央値は、D 群で 14.8 ヶ月, DP 群で 13.3 ヶ月 (p=0.824) であり、有意差は認めなかった。また、QOL の評価でも DP 群で低下傾向が見られ、DOC に対する CDDP の上乗せ効果は証明出来なかった。

Trial	レジメン	n	対象	Median PFS Month	Median OS Month
IFCT 0501 <sup>6</sup>	CBDCA+wPTX GEM or VNR	225	70-89 歳	6.0	10.3
		226		2.8	6.2
JCOG0803/ WJOG4307L <sup>7</sup>	DOC DOC+CDDP	134	≥70 歳	4.4	14.8
		138		4.7	13.3

CBDCA: Carboplatin, wPTX: Weekly Paclitaxel, GEM: Gemcitabine, VNR: vinorelbine, DOC: Docetaxel, CDDP: cisplatin

また、CBDCA+wPTX 併用療法の検討が行われており、70歳以上の高齢者非小細胞肺がんを対象としたランダム化第Ⅱ相試験である NJLCG0403 では、投与量は IFCT-0501 と異なり CBDCA AUC 6 + wPTX 70mg/m<sup>2</sup> (wPTX 群) として、3週毎投与の CBDCA+PTX (PTX 群) との比較検討が行われた。主要評価項目である奏効割合は wPTX 群が 55%, PTX 群が 53%, PFS 中央値はそれぞれ 5.1 ヶ月, 4.9 ヶ月であり、どちらも有意差を認めなかった。一方、Grade3



以上の末梢神経障害、好中球減少は、wPTX 群, PTX 群でそれぞれ 0%, 25%, 41%, 88%と wPTX 群に有意に少なく、wPTX 群の安全性が優れていることが示唆された。さらに、2012 年の ASCO annual meeting では、本邦の高齢者に対する標準治療である DOC を対象としたランダム化第 II 相試験 (NJLCG0801) が報告された<sup>8</sup>。主要評価項目である奏効割合は、DOC (D 群) が 26%、CBDCA+wPTX (wPTX 群) が 51%、PFS は D 群が 3.9 ヶ月、wPTX 群が 6.5 ヶ月 (p=0.0027) であった。Grade3 以上の好中球減少は D 群が 79%、wPTX 群が 56%、感染は D 群が 25%、wPTX 群が 20% であった。このように CBDCA+wPTX 療法は毒性が軽微であり、DOC 単独療法よりも抗腫瘍効果が高いことが示唆される。

これらの結果より、本邦のガイドラインにおいて高齢者進行非小細胞肺癌 (扁平上皮がんおよび非扁平上皮がん) の治療は、DOC, VNR, GEM といった単剤治療が推奨 (A) され、カルボプラチン併用療法も選択肢 (C1) と考えられると記載されている<sup>98</sup>。

Trial	レジメン	N	対象	奏効割合, %	Median PFS Month	Median OS Month
Chandra P. Belani et al. JCO2008 <sup>10</sup>	CBDCA+wPTX	223	<75 歳	27.6	TTP: 18.4 weeks	38.6 weeks
	CBDCA+PTX	221		19.2		
NJLCG0403 <sup>11</sup>	CBDCA+wPTX	42	≥70 歳	55	6.0	14.7
	CBDCA+PTX	40		53	5.6	15.5
NJLCG0801 <sup>12</sup>	CBDCA+wPTX	42	≥70 歳	54	6.6	14.3
	DOC	42		24	3.5	11.8 P=0.214

CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel, DOC: Docetaxel

### 2-3. 試験治療設定の根拠

nab-PTX はヒト血清アルブミンに Paclitaxel を結合させナノ粒子化した Paclitaxel 製剤であり、溶媒に関連する過敏症や、点滴時間の短縮、アルコール過敏症患者への投与が可能になる等、従来の Paclitaxel 製剤の問題点を改善した製剤である。これまで、IFCT-0501 や NJLCG0403, 0801 で CBDCA+wPTX の有用性が示されてきており、PTX よりも末梢神経障害、好中球減少、関節痛・筋肉痛といった毒性が軽微である nab-PTX を用いた高齢者に対するプラチナ併用療法による治療戦略は期待されることである。CBDCA+PTX 併用療法 (パクリタキセル群) と nab-PTX+CBDCA 併用療法 (アブラキサン群) を比較する第 III 相国際共同試験 (CA031 試験) において、主要評価項目である奏効割合はパクリタキセル群で 25%、アブラキサン群で 33% (response rate ratio 1.313, 95 信頼区間 1.082-1.593, p=0.005) であり、パクリタキセル群に対するアブラキサン群の優越性が認められた<sup>13</sup>。また、組織別でのサブグループ解析結果についても報告されており、全奏効割合はアブラキサン群で 41% vs. パクリタキセル群 24% (response rate ratio 1.680, 95% 信頼区間: 1.271-2.221, p<0.001) であり、nab-PTX+CBDCA 療法は扁平上皮がんにおいて高い抗腫瘍効果が得られることが示された<sup>14</sup>。また、70 歳以上の症例でのサブグループ解析によると、PFS はパクリタキセル群で 6.8 か月、アブラキサン群で 8.0 か月 (HR=0.687, 95% 信頼区間: 0.420-1.123, p=0.134)、OS は各々 10.4 か月、19.9 か月 (HR 0.583, 95% 信頼区間: 0.388-0.875, p=0.009)、奏効割合は 24%、34% (response rate ratio 1.385, p=0.196) であり、nab-PTX+CBDCA 併用療法が高齢者における有効な治療選択肢の一つになることが示唆された<sup>14</sup>。

Trial	レジメン	n	対象	奏効割合, %	Median PFS Month	Median OS Month
CA031 <sup>13</sup>	<i>nab</i> -PTX+CBDCA	521	≥18歳	33	6.3	12.1
	PTX+CBDCA	531		25	5.8	11.2
CA031 SQ サブセット解析 <sup>13,14</sup>	<i>nab</i> -PTX+CBDCA	94	≥18歳	41	5.6	10.7
	PTX+CBDCA	54		24	5.7	9.5
CA031 高齢者 サブセット解析 <sup>15</sup>	<i>nab</i> -PTX+CBDCA	74	≥70歳	34	8.0	19.9
	PTX+CBDCA	82		24	6.8	10.4

CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel, *nab*-PTX: *nab*-Paclitaxel

## 2-4. 試験デザイン

### 2-4-1. 本試験の治療レジメン

A群: DOC療法

B群: *nab*-PTX+CBDCA併用療法

### 2-4-2. エンドポイントの設定根拠

Primary endpoint : 全生存期間 (Overall Survival, OS)

Secondary endpoints : 無増悪生存期間 (Progression Free Survival, PFS),  
奏効割合 (Response Rate, RR), 有害事象発生割合, QOL

設定根拠

現在、肺がん薬物治療の目標は生存期間を延長させることであることから、OSをprimary endpointに設定した。さらに、特に対象が高齢者の場合、OSの延長以外にPFS, RR, 有害事象発生割合, QOLも重要な評価指標であることから、本試験ではこれらをsecondary endpointに設定し、*nab*-PTX + CBDCA併用療法が高齢者進行再発期扁平上皮肺がんに対する治療として有望かどうかを総合的に評価することとした。

### 2-4-3. 予定登録症例数・試験期間

- 予定登録症例数: 250例
  - 試験期間: 7年
  - 登録期間: 5年 (2015年12月1日 ~ 2020年11月30日)
  - 追跡期間: 最終症例登録後2年
- ただし、6か月以内の登録期間延長は、プロトコル改訂手続きを不要とする。

### 2-4-4. 割付調整因子設定の根拠

#### 1) ECOG Performance status (PS)

PS 0において予後が良い傾向にあり調整因子と設定した。

#### 2) 臨床病期 (III B/IV/再発)

病期のカテゴリーとしてIII B期, IV期および再発を調整因子とした。

#### 3) 性別

女性において予後が良い傾向にあり調整因子と設定した。

#### 4) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており調整因子とした。

#### 5) 年齢

年齢 (<75 歳/≥75 歳) を調整因子とした。

### 2-5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

#### 2-5-1. 予想される利益

*nab*-PTX+CBDCA 療法の生存期間延長効果は、高齢者において CBDCA+PTX よりも生存期間中央値で約 9 ヶ月の上乗せ効果があったことが CA031 試験のサブセット解析において報告されている。また、本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応の承認が得られており、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

#### 2-5-2. 予想される危険と不利益

CBDCA 併用療法の有用性が示される一方で、本試験の当該対象には従来第3世代抗がん剤単独による治療が標準的治療とみなされており、海外で実施された IFCT0501 は CBDCA + wPTX 療法による治療関連死が 4.4%であったことも知られているため、治療にあたっては十分に注意が必要である。この点において *nab*-PTX は、wPTX に比べて1回投与当たりのパクリタキセル投与量が高い分リスクも高くなることが予想される (IFCT0501 では 90mg/m<sup>2</sup> : Day1・8・15 : q4w , NJLCG0801 試験では 70mg/m<sup>2</sup> q4w : Day1・8・15 : q4w, 本試験では 100mg/m<sup>2</sup> : Day1・8・15 : q3w)。また、国際共同 CA031 試験におけるアブラキサン群での 70 歳以上および 75 歳以上の症例割合は、それぞれ 14% (n=74), 3% (n=18) であり、高齢者に対する *nab*-PTX+CBDCA 療法の使用経験はまだ少ない。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、後述する「4.患者選択規準」、「6-3-5. *nab*-PTX+CBDCA 療法の減量規準」、「6-4.併用療法・支持療法」などが設定されている。

年2回の定期モニタリングを義務づけることにより、有害事象が予期された範囲内かどうかを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関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる。

### 2-6. 本試験の意義

現在、肺がん治療において weekly で投与することが PMDA に認可されている Paclitaxel 製剤は *nab*-PTX のみである。また、CA031 試験のサブセット解析において扁平上皮肺がんおよび高齢者 (70 歳以上) に対して優れた成績が確認できている点を考慮すると、高齢者扁平上皮肺がんに対する *nab*-PTX+CBDCA 療法を検討する臨床研究を実施する意義は大きいと思われる。

そこで今回、70 歳以上の進行扁平上皮肺がん症例を対象とし、*nab*-PTX+CBDCA 併用療法の有効性および安全性を検討するためランダム化第Ⅲ相試験を企画した。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3-1. 病理分類基準

肺癌取り扱い規約【改訂第7版】を用いる。

#### 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 上皮内がん (carcinoma in situ)

T1: 腫瘍最大径 $\leq 3$  cm, 肺臓側胸膜に覆われている, 葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上なし (すなわち主気管支に及んでいない)

T1a 腫瘍最大径 $\leq 2$  cm

T1b 腫瘍最大径 $> 2$  cm でかつ $\leq 3$  cm

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

- 主気管支に及ぶが気管分岐部より $\geq 2$  cm 離れている
- 臓側胸膜に浸潤
- 肺門まで連続する無気肺か閉塞性肺炎があるが一側肺全体には及んでいない

T2a 腫瘍最大径 $> 3$  cm でかつ $\leq 5$  cm, あるいは $\leq 3$  cm で胸膜浸潤有り (PL1, PL2, 葉間の場合はPL3)

T2b 腫瘍最大径 $> 5$  cm でかつ $\leq 7$  cm

T3: 最大径 $> 7$  cm の腫瘍; 胸壁 (superior sulcus tumor を含む), 横隔膜, 横隔神経, 縦隔胸膜, 心嚢のいずれかに直接浸潤; 分岐部より 2 cm 未満の主気管支に及ぶが分岐部には及ばない; 一側肺に及ぶ無気肺や閉塞性肺炎; 同一葉内の不連続な副腫瘍結節

T4: 大きさを問わず縦隔, 心, 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

NO 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・または気管分岐部リンパ節への転移

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

MX 遠隔転移評価不能

MO 遠隔転移なし

M1 遠隔転移がある

M1a 対側肺内の副腫瘍結節, 胸膜結節, 悪性胸水 (同側, 対側), 悪性心嚢水

M1b 他臓器への遠隔転移がある

M1 は転移臓器によって以下のように記載する

肺 PUL 骨髄 MAR

骨 OSS 胸膜 PLE

肝 HEP 腹膜 PER

脳 BRA 副腎 ADR

リンパ節 LYM 皮膚 SKI

その他 OTH

#### pTNM 分類・病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M 各分類に準ずる。

pNO と判定するには肺門と縦隔リンパ節摘出標本が通常 6 個以上組織学的に検索されていることが望ましい。

#### G-病理組織学的分化度

GX 分化度評価不能

G1 高分化

G2 中分化

G3 低分化

G4 未分化

#### R-治療後の遺残腫瘍の有無

RX 遺残腫瘍の評価不能

RO 遺残腫瘍なし

R1 顕微鏡的遺残腫瘍

R2 肉眼的遺残腫瘍

#### 病期分類

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1a または T1b	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T1a または T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB 期	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1a または T1b	N2	M0
	T2a または T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
IV 期	Any T	Any N	M1a または M1b

## 4. 患者選択基準

### 4-1. 適格除外基準

#### 4-1-1. 適格基準(組み入れ規準)

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織診あるいは細胞診により確認されている扁平上皮肺癌（扁平上皮がん成分が50%以上を占める非小細胞肺癌および扁平上皮がん成分が50%以上を占める腺扁平上皮がんも可とする）。
- 2) 根治的放射線照射不能な臨床病期 III B 期または IV 期・術後再発の化学療法未施行例。  
ただし、免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体等の単剤もしくは併用療法）の使用は前治療にカウントしない。  
・NSCLC の治療を目的とした術後補助療法施行後に再発した症例については、術後化学療法が終了してから登録までに 12 ヶ月以上経過していれば、登録可とする。
- 3) 測定可能病変の有無は問わない。
- 4) 同意取得時年齢が 70 歳以上の症例。
- 5) PS が 0~1 の症例。
- 6) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たしている。（登録日から 14 日以内に臨床検査データが以下の基準を満たすこと。登録日を基準とし、2 週間前の同一曜日は可）
  - ・白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
  - ・好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ・ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$
  - ・血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ・AST, ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ・総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ・クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ・PaO<sub>2</sub> $\geq 60 \text{ mmHg}$  または SpO<sub>2</sub> $\geq 90\%$ （室内気）
- 7) 治療開始日より 12 週間以上の生存が期待できる症例。
- 8) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている。

#### 4-1-2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 臨床的に有症状である脳転移を有する症例。症状コントロールのためステロイド(PSL 相当量で 5mg/日以上)などの抗浮腫薬を必要とする症例。  
ただし、脳転移が認められていても、治療の終了後少なくとも 1 か月間安定している場合は登録可とする。
- 2) 治療薬、ポリソルベート 80 含有製剤およびアルブミンに対する重篤な薬物アレルギー又は過敏症の既往を有する症例。
- 3) すでに (CTCAEv4.0 による) Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーがある症例。

- 4) ドレナージ等の治療を必要とする胸水・腹水、および心嚢水を有する症例（ピシバニール、ミノマイシン等による薬剤で加療され、胸水コントロールの出来ている症例は登録可能）。
- 5) 原発巣以外の骨転移や脳転移などに対する姑息的放射線照射後 2 週間以内（2 週間前の同一曜日は可）の症例。
- 6) 活動性の重複がん<sup>\*1</sup>を有する症例。
- 7) 重篤な感染症及び下記に示すような重篤な合併症を有する症例。
  - 消化管出血を有する症例。
  - 上大静脈症候群を有する症例。
  - 腸管麻痺、腸閉塞を有する症例。
  - 胸部 X 線にて明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
  - コントロール困難な糖尿病、心疾患、肝不全、腎不全を有する症例。
- 8) 避妊する意思がない症例。
- 9) HBs 抗原陽性である。
- 10) HBs 抗体または HBc 抗体陽性、かつ HBV-DNA 陽性である。
- 11) その他、研究責任医師が不相当と判断した症例<sup>\*2</sup>。

※1：重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内がん）もしくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんには含めないこととする。

※2：研究責任医師および研究分担医師は、安全面の面から、症例の適格性に影響する可能性を評価するため、本試験で用いる薬剤に関する警告、禁忌、使用上の注意、その他重要なデータについて、詳細な情報を示す関連文書（添付文書等）を参照にしなければならない。

## 5. 登録・割付

### 5-1. 登録前：参加申込み

研究責任医師は、試験参加申込書をデータセンターに提出した後、試験実施計画書および説明文書が施設審査機関に承認されたことを示す文書をデータセンターに連絡する。データセンターは受領した書類の内容を確認した後、登録を受付ける。

### 5-2. 登録手順

- 1) 研究責任医師および研究分担医師は、患者から文書による同意を取得し、本試験への適格性を確認する。
- 2) CAPITAL 症例登録シートに必要事項をすべて入力の上、Web 登録する。
- 3) 適格性が確認された場合、症例登録番号が発行される。
- 4) 症例登録番号の発行日を症例登録日とする。

#### 〈注意事項〉

- \*一度登録された患者は、登録取消しされない（データベースから抹消されない）。
- \*重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- \*誤登録および重複登録が判明した場合は、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

データセンター長：齋藤明子

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

臨床研究企画管理部 データ管理室

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

E-mail : [datacenter@nnh.go.jp](mailto:datacenter@nnh.go.jp)

受付時間：平日 9 時～17 時

### 5-3. ランダム割付と割付調整因子

登録に引き続き研究責任医師および研究分担医師は EDC にて割付結果を得る。

割付には最小化法を用いるが詳細は研究者には伝えられない。

割付調整因子は以下の5つとする：(1) PS (0, 1), (2) 病期 (IIIB, IV, 再発), (3) 性別 (男, 女), (4) 施設, (5) 年齢 (<75 歳, ≥75 歳)

## 6. 治療計画と治療変更基準 (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。各薬剤の一般名と略名を表に記す。

略名	一般名
DOC	ドセタキセル
CBDCA	カルボプラチン
nab-PTX	パクリタキセル (アルブミン懸濁型)

### 6-2. A 群 : DOC 療法

#### 6-2-1. DOC 療法 治療開始規定

登録日から 14 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 14 日以内 (同一曜日は可) に臨床所見および臨床検査値が、適格基準を満たしていることを確認する。適格基準を満たさしていない場合は回復まで治療開始を延期する。

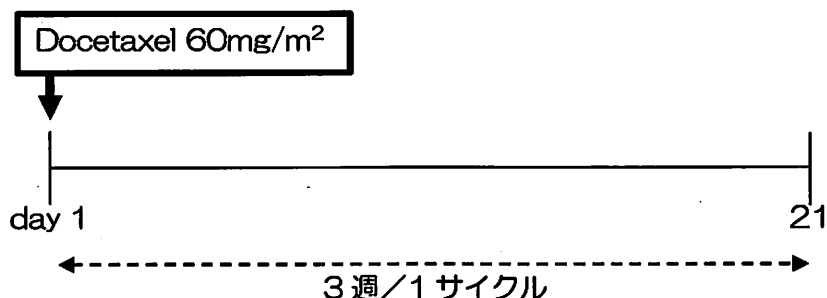
#### 6-2-2. DOC 療法 治療前中止

登録日より 15 日以上 (登録日より 2 週後の同一曜日は治療開始可) 経っても治療を開始できない場合は治療前中止とする。祝祭日による遅延は許容する。



## 6-2-3. DOC療法 投与量・投与方法・投与スケジュール

- ① 1日1回DOCとして60 mg/m<sup>2</sup>をday1に1時間以上かけて点滴静注する。  
体表面積は藤本式を用いて算出する。  
BSA（藤本式） = 身長<sup>0.663</sup>×体重<sup>0.444</sup>×0.008883
- ② 3週を1サイクルとして試験治療の中止基準に該当するまで投与を繰り返す。



## 投薬に関する用語の定義

- 1) 中止：試験薬の投与が永久に中止された場合。
- 2) 延期：投与開始を規定より遅らせること。

## 6-2-4. DOC療法のサイクル開始基準

- ・各サイクルの開始前日または当日に表6-1の「サイクル開始基準」をすべて満たすことを確認して投与を行う。ただし、1サイクル目については登録前の検査がDay1の7日前以内であればDay1の血液、生化学は必須としない。
- ・投与予定日に表6-1の「サイクル開始基準」を満たさない場合は投与を延期し、臨床検査値および症状の回復を確認してから投与を開始する。
- ・次サイクル開始予定日より21日以内に表6-1の「サイクル開始基準」を満たさない場合は、試験継続を中止する。

表6-1 サイクル開始基準

項目	投与開始基準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
AST・ALT	100U/L以下
総ビリルビン	1.5mg/dL以下
クレアチニン	1.5mg/dL以下
感染	感染が疑われる38℃以上の発熱がない
末梢神経障害	Grade1以下
浮腫	Grade1以下
その他の非血液毒性	全てGrade2以下
肺臓炎	Grade0

Grade4の有害事象（血液学的有害事象は除く）、Grade2以上の肺臓炎が発現した場合、プロトコール治療中止とする（中止基準に該当）。

### 6-2-5. DOC 療法の減量基準

- ・治療開始後に表 6-2 の減量基準に 1 つでも該当した場合は、次サイクルより用量レベルに従って 1 レベル減量する。
- ・表 6-2 の基準に該当しない有害事象が発現し、研究責任医師および研究分担医師が投与量の変更が必要と判断した場合には、減量することができる。
- ・減量を行った症例において、再増量は行わないものとする。
- ・2 段階の減量を行った上で、更に減量が必要となる場合には、当該症例における試験継続を中止する。

表 6-2 減量基準 (DOC 群)

前サイクルで発現した事象
好中球数 < 500/mm <sup>3</sup>
発熱性好中球減少が発現
血小板数：25,000/mm <sup>3</sup> 未満
末梢神経障害：Grade2 が発現 (Grade3 以上は中止)
上記以外で低 Na 血症、低 K 血症、脱毛、体重減少を除く Grade3 以上の非血液毒性が発現

Grade4 の有害事象 (血液学的有害事象は除く)、Grade2 以上の肺臓炎が発現した場合、プロトコール治療中止とする (中止基準に該当)。

表 6-3 用量レベル

減量段階	DOC
通常投与量	60 mg/m <sup>2</sup>
1 段階減量	50 mg/m <sup>2</sup>
2 段階減量	40 mg/m <sup>2</sup>

### 6-3. B 群：nab-PTX+CBDCA 療法

#### 6-3-1. nab-PTX+CBDCA 療法 治療開始規定

登録日から 14 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 14 日以内 (同一曜日は可) に臨床所見および臨床検査値が、適格基準を満たしていることを確認する。適格基準を満たさしていない場合は回復まで治療開始を延期する。

#### 6-3-2. nab-PTX+CBDCA 療法 治療前中止

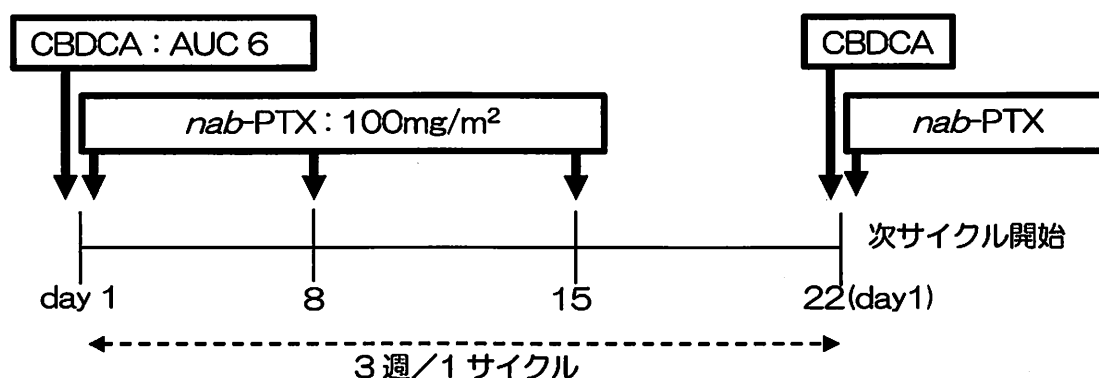
登録日より 15 日以上 (登録日より 2 週後の同一曜日は治療開始可) 経っても治療を開始できない場合は原則として治療前中止とする。祝祭日による遅延は許容する。

#### 6-3-3. nab-PTX+CBDCA 療法 投与量・投与方法・投与スケジュール

- ① CBDCA を Day1, nab-Paclitaxel を Day1, 8, 15 に投与する (祝祭日による遅延は許容する)

- ② 3週を1サイクルとして試験治療の中止基準に該当するまで投与を繰り返す。  
 ③ CBDCA は6サイクル以上投与するとアレルギー反応を合併するリスクが高くなるため<sup>16</sup>、<sup>17</sup>、投与サイクル上限を6サイクルとする。7サイクル目以降は、*nab-PTX*のみを継続する。

	初回投与量	投与スケジュール
CBDCA	AUC 6	Day 1
<i>nab-PTX</i>	100mg/m <sup>2</sup>	Day 1, 8, 15



- CBDCA の投与量は、Calvert の式より AUC 6 min.mg/mL で算出する

(CBDCA の1回投与量上限は 1000 mg とする)

Calvert 式：

$$\text{CBDCA の投与量 (mg/body)} = \text{AUC} \times [\text{eGFR (mL/min)} + 25]$$

近年日本腎臓学会ではイヌリンの新たな測定法を開発し、ヒトへの使用認可を目的とした臨床試験が実施された<sup>18</sup>。その結果、2006年イヌリンが日本で市販され、保険診療としてGFRが測定できるようになった。日本腎臓学会では日本人のイヌリンクリアランス実測による正確なGFRを得ることにより、日本人のGFRを推算する式の作成を行うこととし、全国82施設において2007年7月までに900症例以上集積し、日本人でのGFR推算式を作成し検証している。

\*eGFR は以下の式を用いて算出する。

日本腎臓学会が作成した日本人のGFR推算式 (eGFR)

体表面積 (藤本式を用いる) の逆補正を行った実測値からカルボプラチンの投与量を計算する。  
 Cr は酵素法 (日本の90%以上の施設が酵素法) で測定した値を用いる。

$$\text{BSA (藤本式)} = \text{身長}^{0.663} \times \text{体重}^{0.444} \times 0.008883$$

実測 eGFR (mL/min) =

$$\text{男性: } 194 \times \text{Cr (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{Age (year)}^{-0.287} \times \text{BSA (m}^2\text{)} / 1.73$$

$$\text{女性: } 194 \times \text{Cr (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{Age (year)}^{-0.287} \times \text{BSA (m}^2\text{)} / 1.73 \times 0.739$$

投与方法は、250mL の生理食塩水又は5%ブドウ糖液に混和して1時間とする。

投薬に関する用語の定義

- 1) 中止：試験薬の投与が永久に中止された場合。
- 2) 延期：投与開始を規定より遅らせること。
- 3) スキップ：当該投与日の投与を中止し、次回投与日まで休薬する。

## 6-3-4. nab-PTX+CBDCA 療法の投与開始基準

Day1 の投与：nab-PTX+CBDCA

- ・各サイクルの開始前日または当日に表 6-4 の「各サイクル Day1 投与開始基準」をすべて満たすことを確認して投与を行う。ただし、1 サイクル目については登録前の検査が Day1 の 7 日前以内であれば Day1 の血液、生化学は必須としない。
- ・投与予定日に表 6-4 の「各サイクル Day1 投与開始基準」を満たさない場合は投与を延期し、臨床検査値および症状の回復を確認してから投与を開始する。
- ・治療開始予定日より 22 日以内に表 6-4 の「各サイクル Day1 投与開始基準」を満たさない場合は、試験継続を中止する。

表 6-4 各サイクル Day1 投与開始基準

項目	投与開始基準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
AST・ALT	100U/L 以下
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
クレアチニン	1.5mg/dL 以下
感染	感染が疑われる 38℃以上の発熱がない
末梢神経障害	Grade1 以下
その他の非血液毒性	全て Grade2 以下
肺臓炎	Grade0

Grade4 の有害事象（血液学的有害事象は除く）、Grade2 以上の肺臓炎が発現した場合、プロトコール治療中止とする（中止基準に該当）。

Day8 投与：nab-PTX

表 6-5 投与基準を満たさない場合は、nab-PTX の投与をスキップし、回復したことを確認して Day15 の投与を行う。

Day15 投与：nab-PTX

表 6-5 投与基準を満たさない場合は、nab-PTX の投与をスキップし、回復したことを確認して Day22 以降に次サイクルとしての投与を開始する。

表 6-5 Day8, 15 投与基準

項目	投与開始基準
好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 以上*
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 以上
末梢神経障害	Grade1 以下

\* 主治医が、安全に投与可能であり当該症例に対して投与を行うことが望ましいと判断できる場合、500/mm<sup>3</sup> 以上であれば投与可とする。

主治医判断によりスキップが望ましい場合は、投与のスキップを可とする。

#### 6-3-5. nab-PTX+CBDCA 療法の減量基準

表 6-6 の減量基準に1つでも該当した場合は当該サイクルの投与は行わず、次サイクルより表 6-7 の用量レベルに従って1レベル減量する。表 6-6 の基準に該当しない有害事象が発現し、研究責任医師および研究分担医師が投与量の変更が必要と判断した場合には、減量することができる。

表 6-6 減量基準

	nab-PTX	CBDCA	再開基準	減量時期
好中球数<500/mm <sup>3</sup>	減量	減量	≥1500/mm <sup>3</sup>	次サイクル
血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	減量	減量	≥100,000/mm <sup>3</sup>	次サイクル
発熱性好中球減少の発現	減量	減量	回復	次サイクル
総ビリルビン>2.0mg/dL	減量	減量なし	≤1.5mg/dL	次回投与
Grade2 以上の末梢神経障害	減量	減量	≤Grade1	次回投与
上記以外で低 Na 血症, 低 K 血症, 脱毛, 体重減少を除く Grade 3 以上の非血液毒性が発現	減量	減量	≤Grade2 (粘膜炎, 下痢の場合は≤Grade1)	次回投与

表 6-7 用量レベル

減量段階	nab-PTX	CBDCA
通常投与量	100mg/m <sup>2</sup>	AUC 6
1 段階減量	75mg/m <sup>2</sup>	AUC 4.5
2 段階減量	75mg/m <sup>2</sup>	—

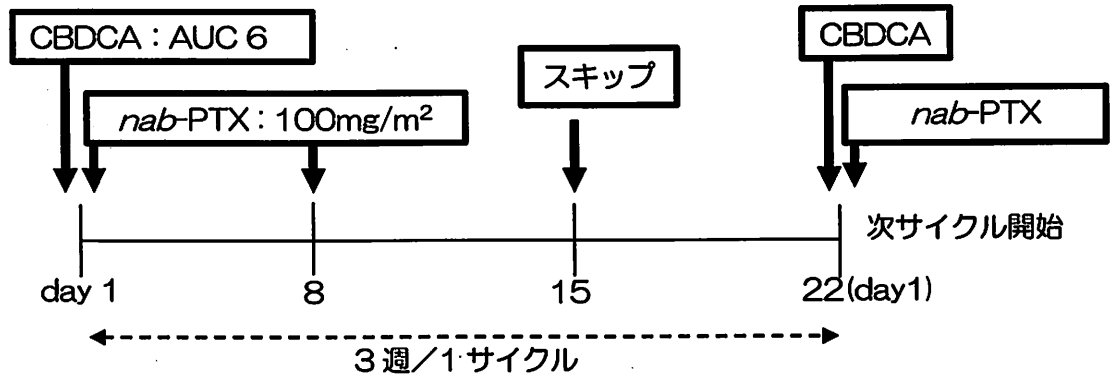
#### 6-3-6. nab-PTX+CBDCA 療法の投与スケジュール変更基準

表 6-6 の減量基準に抵触することなく、2サイクル以上同様のスケジュール変更が行われた場合、次コースから投与スケジュールの変更を行うことができる。

例)

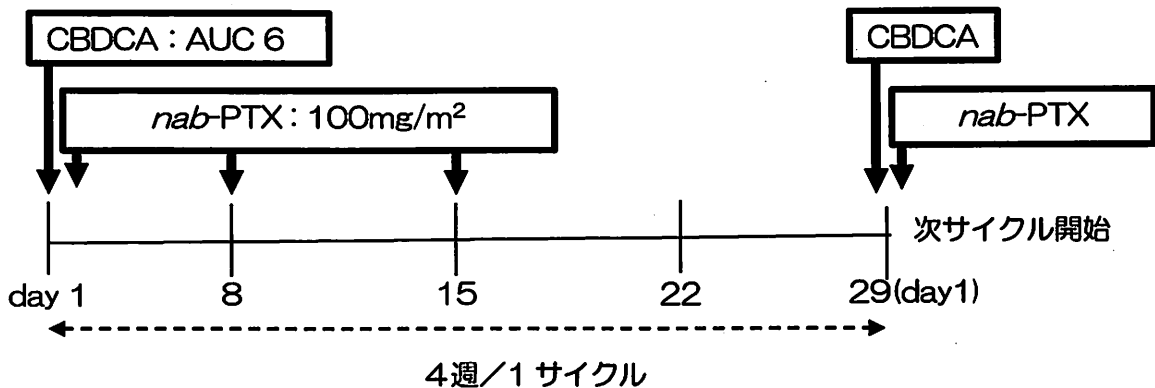
i) 続けて day15 の skip が必要であった。

→次コースから day15 を skip するスケジュールで投与を行うことができる。



ii) 続けて day22 に次コースが開始できず, day29 に次コースの投与が開始された。

→次コースから, day22 を休薬とし, 4週毎投与のスケジュールに変更することができる。



#### 6-4. プロトコル治療中止と後治療

##### 6-4-1. プロトコル治療中止

以下の基準に該当した場合にプロトコル治療中止とする。

- 1) プロトコル治療が無効と判断された場合。
- 2) 3回目の減量が必要となった場合。
- 3) Grade 2以上の肺臓炎が発生した場合。
- 4) Grade 4の非血液学的毒性が発生した場合。
- 5) 前サイクル Day 1 から Day 43 以内に治療開始基準を満たさない場合。開始基準を満たしても Day 44 以降の投与は不可とする。
- 6) 研究責任医師が安全性を考慮し, プロトコル治療を継続できないと判断した場合。
- 7) 他の抗悪性腫瘍治療の開始を必要と判断した場合
- 8) 患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合

- ① 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合
  - ② 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合
  - ③ 同意を撤回した場合（患者が本試験の意義を否定した場合）
- 9) 死亡した場合。
- 10) 登録後、不適格が判明した場合。
- 11) プロトコル治療期間中の何らかの事情による転院。ただし、参加施設間同士の転院の場合は、治療継続を可能とする。
- 12) 登録後、重大なプロトコル違反があった場合。

PD を認める前に治療の中止に至った症例については、寛解が持続しているか又は腫瘍が増大しているかを確認するために、画像診断検査を実施して追跡を行う必要がある。患者拒否の場合は、プロトコル治療の拒否または同意撤回のどちらであるか患者の意思を十分に確認すること。

#### 6-4-2. 後治療

プロトコル治療中止又は終了後、原疾患の悪化を確認するまでは、原疾患に対する治療は実施しない。

後治療を行う場合、DOC 単剤療法群に割り付けられた患者に対する CBDCA+nab-PTX 併用療法を行うことは許容しない。また、使用した薬剤に関しては EDC に入力する。

### 6-5. 併用療法・支持療法

#### 6-5-1. 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。  
行わなかった場合も逸脱とはしない。

##### 1) G-CSF

G-CSF 製剤は、保険適応に従って投与する。

##### 2) 制吐剤

5-HT<sub>3</sub> 拮抗剤，NK1 受容体拮抗剤，副腎皮質ホルモン，メトクロプラミド等を症状に応じ投与する。

##### 3) その他

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は用いている抗がん剤との相互作用がない限り可能とする。

#### 6-5-2. 許容されない併用療法・支持療法

本試験期間中、以下の薬剤または療法の併用を禁止する。なお、試験期間中にこれらの薬剤の投与が必要となった場合は、試験薬の投与を中止する。

- 1) その他の治療薬の投与，テノスマブ・ビスフォスホネート系薬剤などの Bone-Modifying Agents \*1，G-CSF の予防的投与\*2（ペグフィルグラスチムは除く）及び化学療法，ホルモン療法，免疫療法 (BRM)，抗体療法，放射線療法，温熱療法，手術療法などのがんに対する治療は併用禁止とする。

\*1：登録前より投与を行っている症例については、試験期間中も継続可とする。

\*2：G-CSF については各国の承認用法・用量とガイドラインに準じて使用する。

### 6-5-3. 併用注意薬

#### DOCとの併用注意薬

以下の薬剤は CYP3A4 を阻害又は DOC との競合により、DOC の代謝が阻害され、副作用が増強される恐れがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。

アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム

#### nab-PTXとの併用注意薬

以下の薬剤は P-450-CYP2C8, CYP3A4 など阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、副作用が増強される恐れがあるため、併用する場合は慎重に投与すること。

ビタミンA、アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸水和物、ミダゾラム、ラパチニプトシル酸塩水和物

#### CBDCAとの併用注意薬

カルボプラチンの投与にあたっては、アミノグリコシド系抗生物質等との併用により腎障害及び聴器障害が増強することがあるため、併用に際しては慎重に投与すること。

## 7. 臨床検査・評価スケジュール

### 7-1. 期間の定義

本試験の期間について、以下のように定義する。

試験期間	登録開始日から追跡期間終了まで
登録期間	登録開始日から最終登録日まで
追跡期間	最終登録日から2年後まで

### 7-2. 観察、検査項目および実施時期

#### 7-2-1. 登録前検査および評価項目

##### 1) 患者背景

- ① 同意取得時年齢
- ② 生年月日
- ③ イニシャル
- ④ 同意取得日
- ⑤ 性別
- ⑥ PS
- ⑦ 身長、体重



- ⑧ TNM 分類
- ⑨ 病期
- ⑩ 特記すべき既往歴（がんの既往がある場合は、最終治療日と治療内容）\*
- ⑪ 特記すべき合併症\*

※研究責任医師が試験の評価に影響を与えると判断したものとする。

## 2) 前治療

- ① 姑息的放射線療法（照射日・部位・総線量）
- ② 手術および術後補助化学療法の有無（使用した薬剤名、投与開始日および終了日）

## 3) 治療前中止の有無

## 4) 画像評価（検査）

画像評価は登録前 28 日以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。必要項目は以下に示した通りである。可能な際には MRI の画像評価を CT の代わりに実施しても良い。測定可能病変の画像データは治療開始前 14 日以内のものが望ましい。

- ① 胸部 X 線写真
- ② 胸腹部 CT（スライス厚 5mm 以下の PET-CT は許容）
- ③ 頭部 CT
- ④ 骨シンチ（PET 検査を行った場合は、骨シンチは不要）

## 5) 臨床検査

➤ 登録前 28 日以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。

- ① 心電図

➤ 登録前 14 日以内に実施する（登録日と同一曜日は可）。

- ① 末梢血算：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- ② 血液生化学：

Alb, AST, ALT, 総ビリルビン, クレアチニン, SpO<sub>2</sub> または PaO<sub>2</sub>

（その他, ALP, Na, K, Ca, TP, LDH, BUN, Cl, CRP については報告が不要であるが、実施することが望ましい。）

## 6) 登録前の臨床所見

登録前 14 日以内に確認する（登録日と同一曜日は可）。

PS, 悪心, 嘔吐, 疲労, 下痢, 発熱性好中球減少症, 発熱, 疼痛, 食欲不振, 肺臓炎, 脱毛, 感染, 末梢性運動ニューロパチー, 末梢性感覚ニューロパチー, 静脈炎, アレルギー反応, その他 Grade3 以上の有害事象

## 7) QOL 調査票

試験参加への同意を取得した後、データセンターへ患者登録する前に患者に QOL 調査票を手渡し、記入と投函を依頼する。この登録時評価用の QOL 調査票は QOL 調査事務局より

予め各参加施設へ配布されるので各施設にて保管し、適宜使用すること。

#### 7-2-2. 治療期間中の検査および評価項目

治療開始後の検査と臨床所見は、プロトコール治療最終日を Day 0 として Day 30 まで、または Day 30 以内に後治療を開始した場合その開始日まで報告すること。

ただし、毒性等によってプロトコール治療を中止した場合は、その毒性が軽快するまでの検査と臨床所見を報告すること。

##### 1) 画像検査 (6週に1回)

治療開始日を基準として、6週毎(±1週)に増悪が認められるまで画像検査にて病変の観察・評価を行う。

##### 2) 胸部X線写真 (サイクル毎に1回)

胸部X線写真をサイクル毎 (Day 1±1週) に1回行う。

##### 3) 臨床検査 (各サイクル試験治療実施前・試験治療終了時)

- ① 末梢血算：白血球，好中球，血小板
- ② 血液生化学：AST, ALT, 総ビリルビン, クレアチニン, SpO<sub>2</sub>またはPaO<sub>2</sub>  
(その他, ALP, Na, K, Ca, TP, LDH, BUN, Cl, CRP については報告が不要であるが, 実施することが望ましい。)

##### 4) 臨床所見 (各サイクル試験治療実施前・試験治療終了時)

PS, 悪心, 嘔吐, 疲労, 下痢, 発熱性好中球減少症, 発熱, 疼痛, 食欲不振, 肺臓炎, 脱毛, 感染, 末梢性運動ニューロパチー, 末梢性感覚ニューロパチー, 静脈炎, アレルギー反応, その他 Grade 3 以上の有害事象

##### 5) QOL 評価

###### 1) 調査実施時期

調査は3回, 以下の3時点において行う。

- ① 登録時
- ② 治療開始6週後
- ③ 治療開始9週後

###### 2) 調査票

調査項目としては, FACT-L (第4版) の計7項目を使用する。

###### FACT-L の7項目

息切れする

体重が減っている

思考がはっきりしている

咳が出る

健康な食欲がある  
胸が締め付けられる感じがする  
呼吸は楽である

7-2-3. 追跡期間中の検査および評価項目

1) 増悪 (PD) 情報, 予後情報

PD 診断前に後治療が行われた場合も, その後の PD 診断日を追跡する。

全例に対して後治療の有無 (DOC, CBDCA, nab-PTX の再投与状況を含む, 薬剤名等), 死亡日または最終生存確認日, 死亡例では死因についての調査を 6 か月毎 (-4 週から+4 週) に実施する。

2) 画像検査

原疾患の増悪 (PD) 以外の理由でプロトコール治療を終了した患者は, 増悪の有無 (増悪日, 部位) の確認の為に画像検査を 6 週毎 (-1 週から+1 週) に実施する。

3) 臨床所見

通常の診療に準ずる。

4) 臨床検査

通常の診療に準ずる。

## 7-3. スタディーカレンダー

A群：DOC

項目	登録前	1 サイクル目			2 サイクル目以降			治療終了後	
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 8	Day 15	試験治療終了時	追跡期間
同意取得	○	-	-	-	-	-	-	-	-
患者背景	○	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床所見	○	○	○	-	○	-	-	○	-
血液学的検査	○	○	○	-	○	-	-	○	-
生化学的検査	○	○	○	-	○	-	-	○	-
心電図	○	-	-	-	-	-	-	-	-
試験治療	-	○	-	-	○	-	-	-	-
胸部 X 線	○	サイクル毎 (Day1 ± 1 週) に 1 回実施						△	△
胸腹部 CT	○	6 週 (± 1 週間) 毎に画像による増悪が認められるまで実施						△	△
頭部 CT/MRI	○	適宜実施						△	△
骨シンチもしくは PET/CT	○	適宜実施						△	△
有害事象/副作用	○	○	○	-	○	-	-	○	-
生存調査/後治療調査	-	-	-	-	-	-	-	○	6 か月毎 (± 4 週)
QOL 評価	○	○：治療開始後 6 週後、9 週後						-	-

○：必須、△：必要に応じて施行。

**患者背景**：登録前 28 日以内にデータ収集を行う。**臨床所見**：登録前 14 日以内、各サイクルの Day 1、治療終了時に観察を行う。**血液学的検査**：登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の検査は必須としない。**生化学的検査**：登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の検査は必須としない。**心電図**：登録前 28 日以内に実施する。その後は臨床症状により必要があると判断される場合に実施する。**試験薬投与**：各サイクルの開始前日または当日にサイクル開始基準をすべて満たすことを確認して投与を行う。

ただし、1 サイクル目については登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の血液、生化学は必須としない。登録後原則 14 日以内に 1 サイクル目の Day 1 の投与を行う。サイクルは 3 週間隔に行う。

**胸部 X 線検査**：登録前 28 日以内に実施する。X 線検査はサイクル毎 (Day1 ± 1 週) に実施する。**画像評価**：胸腹部 CT、頭部 CT を登録前 28 日以内ベースライン評価として実施する。可能な際には MRI など他の画像評価を CT の代わりに実施しても良い。PET 検査陽性にて転移と判断する場合 (骨転移に限らず) は、可能な限り他の画像診断にて確認を行う。画像評価は 6 週間毎 (-1 週から +1 週) に実施する。また、PD 以外の理由で試験治療を終了した患者も画像検査は必須とする。**有害事象、副作用評価**：登録時から試験期間中、後観察期間 (最終投与 30 日後) までに発現した前治療からの毒性も含む有害事象、重篤な有害事象について観察を行う。**生存調査、後治療調査**：試験治療中止後は来院もしくは電話連絡により、生存状況、後治療について 6 か月 (± 4 週間) 毎に最終症例登録から追跡期間終了まで調査を行う。**試験治療終了時**：試験治療終了時に評価を行う。試験治療中止決定から 2 週間以内に各検査を実施する。

## B群：nab-PTX+CBDCA

項目	登録前	1 サイクル目			2 サイクル目以降			治療終了後	
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 1	Day 8	Day 15	試験治療 終了時	追跡期間
同意取得	○	-	-	-	-	-	-	-	-
患者背景	○	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床所見	○	○	○	○	○	○*	○*	○	-
血液学的検査	○	○	○	○	○	○*	○*	○	-
生化学的検査	○	○	○	○	○	○*	○*	○	-
心電図	○	-	-	-	-	-	-	-	-
試験治療	-	○	○	○	○	○*	○*	-	-
胸部 X 線	○	サイクル毎 (Day1±1 週) に 1 回実施						△	△
胸腹部 CT	○	6 週 (±1 週間) 毎に画像による増悪が認められるまで実施						△	△
頭部 CT/MRI	○	適宜実施						△	△
骨シンチもし くは PET/CT	○	適宜実施						△	△
有害事象/ 副作用	○	○	○	○	○	○*	○*	○	-
生存調査/ 後治療調査	-	-	-	-	-	-	-	○	6 か月毎 (±4 週)
QOL 評価	○	○：治療開始後 6 週後、9 週後						-	-

○：必須、△：必要に応じて施行

※：3 サイクル以降で、スケジュール変更があった場合は必須ではない。

**患者背景**：登録前 28 日以内にデータ収集を行う。**臨床所見**：登録前 14 日以内、各サイクルの Day1、治療終了時に観察を行う。**血液学的検査**：登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の検査は必須としない。**生化学的検査**：登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の検査は必須としない。**心電図**：登録前 28 日以内に実施する。その後は臨床症状により必要があると判断される場合に実施する。**試験薬投与**：各サイクルの開始前日または当日にサイクル開始基準をすべて満たすことを確認して投与を行う。ただし、1 サイクル目については登録前の検査が Day 1 の 7 日前以内であれば Day 1 の血液、生化学は必須としない。登録後原則 14 日以内に 1 サイクル目の Day 1 の投与を行う。サイクルは 3 週間隔に行う。**胸部 X 線検査**：登録前 28 日以内に実施する。X 線検査はサイクル毎 (Day 1±1 週) に実施する。**画像評価**：胸腹部 CT、頭部 CT を登録前 28 日以内ベースライン評価として実施する。可能な際には MRI など他の画像評価を CT の代わりに実施しても良い。PET 検査陽性にて転移と判断する場合 (骨転移に限らず) は、可能な限り他の画像診断にて確認を行う。画像評価は 6 週間毎 (-1 週から+1 週) に実施する。また、PD 以外の理由で試験治療を終了した患者も画像検査は必須とする。**有害事象、副作用評価**：登録時から試験期間中、後観察期間 (最終投与 30 日後) までに発現した前治療からの毒性も含む有害事象、重篤な有害事象について観察を行う。**生存調査、後治療調査**：試験治療中止後は来院もしくは電話連絡により、生存状況、後治療について 6 か月 (±4 週間) 毎に最終症例登録から追跡期間終了まで調査を行う。**試験治療終了時**：試験治療終了時に評価を行う。試験治療中止決定から 2 週間以内に各検査を実施する。

## 8. データ収集

### 8-1. 登録番号

患者の識別には、登録時に付与された登録番号を用いる。

### 8-2. 症例報告書(Case Report Form : CRF)

#### 8-2-1. 症例報告書の種類と提出期限

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 1) CAPITAL 症例登録：      | 症例登録時                                       |
| 2) 自動割付：              | 登録後 2 日以内（試験治療開始前）                          |
| 3) 患者情報：              | 登録後 14 日以内                                  |
| 4) Cycle1～（治療経過記録用紙）： | 次回サイクル開始後 14 日以内。ただし最終サイクルは治療薬剤最終投与後 6 週間以内 |
| 5) 腫瘍縮小効果判定、総合評価：     | 効果判定後 14 日以内                                |
| 6) 生存確認：              | 追跡調査終了時                                     |
| 7) 後治療状況：             | 後治療開始毎に開始後 14 日以内                           |
| 8) 治療薬剤投与中止：          | 試験薬剤中止後 14 日以内                              |
| 9) 有害事象報告書：           | 9-4 に定義する緊急報告の対象となる有害事象発生後 24 時間以内          |

#### 8-2-2. 症例報告書の送付方法

研究責任医師および研究分担医師等は、試験実施計画書「8-2-1. 症例報告書の種類と提出期限」に記載した報告書を規定に従い EDC に入力する。

#### 8-2-3. 症例報告書の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「7. 臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 9. 疾病等(有害事象)の報告

### 9-1. 予測される副作用

各薬剤の最新の添付文書を参照すること。

### 9-2. 有害事象 (adverse event, AE) の定義

有害事象とは、プロトコル治療を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査の異常値を含む）、症状、疾患のことであり、必ずしも当該プロトコルとの因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、当該プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAEv4.03)、

日本語訳JCOG版のグレードに従う。

### 9-3. 緊急報告及び疾病等報告の対象となる有害事象

#### 9-3-1. 緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象は以下のものをいう。なお、報告対象期間は薬剤最終投与日をDay0としてDay30までとする。研究責任医師または研究分担医師が緊急報告の対象となる有害事象の発生を知った場合は、「9-4. 緊急報告の対象となる有害事象および疾病等の報告手順」に従い、速やかに研究代表医師に報告する。なお、プロトコールとの因果関係が否定できない事象については、実施医療機関の管理者へ報告すると共に、研究代表医師に報告する。

- (1) 死亡
- (2) Grade4の有害事象
- (3) 予期されない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\*が必要となるものも報告対象となる。

\*「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) その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

ただし、(1)～(4)とも以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の対象外とする。

- a) 骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndromes）、二次がんの発生
- b) 実施計画書で緊急報告対象外と定められた有害事象（下記表に記載）

緊急報告対象外となる有害事象（下記表に記載）

本試験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て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モニタリングレポートで評価する。

器官別大分類（CTCAE ver4.03）	有害事象
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	ALP 増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少、AST 増加、ALT 増加
代謝および栄養障害	食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症

#### 9-3-2. 疾病等報告

緊急報告の対象となる有害事象の内、下表に該当するプロトコールとの因果関係が否定できな

い事象及び下表のa)b)に該当する事象については、「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)ならびにその関連通知に基づき、当該疾病等の発生を知った研究責任医師は疾病等報告として、実施医療機関の管理者へ報告すると共に、「9-4. 緊急報告の対象となる有害事象および疾病等の報告手順」に従い研究代表医師に報告する。

		認定臨床 研究審査 委員会へ の報告	PMDA への報告	厚生労働 大臣への 報告
未知・既知	死亡	15日	不要	定期報告
未知	1)治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等 2)障害 3)障害につながるおそれのある疾病等 4)1)~3)まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 5)後世代における先天性の疾病又は異常 感染症による疾病等の発生			
既知	感染症による上記 1)~5)までの疾病等の発生 <sup>a)</sup>			
既知	上記 1)~5)までの疾病等の発生 <sup>b)</sup>	30日		

#### 9-4. 緊急報告の対象となる有害事象および疾病等の報告手順

1)研究責任(分担)医師は緊急報告の対象となる有害事象を、知り得てから 24 時間以内に EDC を用いて報告する。

緊急報告の対象となる有害事象に該当しない疾病等報告の対象事象については、研究責任(分担)医師は知り得てから 7 日以内に統一書式 8 (案)を作成し、研究事務局を通じて研究代表医師にメールで提出する。

2) EDC の報告と同時に研究代表医師に有害事象の発生が通知される。

3)研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への報告が必要な疾病等であるかを確認する。研究代表医師は必要に応じて当該疾病等が発生した医療機関の研究責任医師、研究分担医師に EDC 上のクエリ機能やメール等を用いて疑義事項の問合せを行う。研究責任医師は問い合わせに対応する。

4)認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師は統一書式 8 を作成し認定臨床研究審査委員会へ提出する。提出期限については「9-3-2. 疾病等報告」を参照すること。当該疾病等が発生した医療機関の研究責任医師は、当該報告書作成に必要な情報について研究代表医師から問い合わせがあった場合は対応する。

5)厚生労働大臣への報告

認定臨床研究審査委員会に報告した疾病等については、定期報告において厚生労働大臣へ報告する。研究代表医師は定期報告に関し認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して



一月以内に厚生労働大臣へ定期報告書（別紙様式3）を提出する。

## 9-5. 研究参加施設への連絡

### 9-5-1. 緊急報告及び疾病等報告の対象事象の発生に関する情報共有

研究責任（分担）医師から緊急報告の対象となる有害事象報告を受けた研究事務局は、運営委員と共に報告内容を吟味し、受領した意見を参考に「意見書」を作成する。研究代表医師の判断のもと効果安全性評価委員会に報告し、登録の一時停止や参加施設への周知等を行う。

なお、研究代表医師は疾病等報告の対象事象の発生を、試験参加全医療機関の研究責任医師に情報提供を行う。情報提供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実施医療機関の管理者に報告する。

### 9-5-2. 認定臨床研究審査委員会での審査・勧告内容に関する情報共有

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会での審査・勧告内容とその措置を試験参加全医療機関の研究責任医師に通知し情報を共有する。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責任医師に通知する。

## 9-6. 認定臨床研究審査委員会の意見への対応

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会からの意見について対応が必要な場合には必要な措置を取る。

## 9-7. 安全性の確保

### 9-7-1. 新たな情報の提供

当該試験薬剤に関連する安全性に関する新たな情報を得た場合、研究事務局は速やかに研究代表医師に報告する。研究代表医師は速やかに試験参加全医療機関の研究責任医師に情報提供を行う。説明・同意文書の改訂が必要な場合には、研究代表医師は速やかに改訂し、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会の承認を得ることとする。また、試験中の被験者がいる場合には、その内容を研究責任医師が判断し、緊急対応として、内容を説明の上で本試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その記録をカルテに残す。また、その後説明・同意文書が改訂され、試験継続が行われた症例については、文書により再同意を得る。

## 10. エンドポイントの定義と効果判定

### 10-1. エンドポイントの定義

#### 10-1-1. 無増悪生存期間

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、「総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定

規準に従ったPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。

- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検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。

#### 10-1-2. 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。

- 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）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

#### 10-1-3. 奏効割合

腫瘍縮小効果判定は、New response evaluation criteria in solid tumors (Revised RECIST guideline ver 1.1) に従う(10-2 参照)。なお、本試験のエンドポイントは全生存期間であるため、confirmationを必要としない。

#### 10-1-4. 安全性

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0.3 (CTCAE v4.0.3)、日本語訳 JCOG 版における、各サイクルの最悪 Grade の頻度を求める。

なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading 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、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、有害事象報告を行い、治療中止記録用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。（事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される）

#### 10-1-5. QOL

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

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

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

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

### 10-2. 効果判定のための観察および検査

腫瘍縮小効果判定は、Revised RECIST guideline ver 1.1 にしたがった以下の手順で行う。

#### 10-2-1. 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 または MRI にて最大径 10 mm 以上
  - ② スライス厚 5 mm を超えるCT や MRI にて最大径がスライス厚の2 倍以上
  - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
  - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②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測定不能病変であり、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変ではない。)
- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている  
(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変 (皮膚転移など)

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 (上記③を除く)
- ・ 嚢胞性病変 (上記④を除く)
- ・ 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、心嚢液
- ・ 皮膚や肺のがん性リンパ管症
- ・ 画像検査法では測定可能でない触知可能な腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

#### 10-2-2. 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)。

#### 10-2-3. 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) として記録する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的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)

#### 10-2-4. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から6週毎に「7-2-2.治療期間中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EDCに入力する。

#### 10-2-5. 標的病変の効果判定基準

##### • 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

標的病変の径和が、ベースラインの径和に比し30%以上小さくなった場合。

##### • PD : Progression : 進行

標的病変の径和が、それまでのもっとも小さい径和に比して20%以上大きくなり、かつ絶対値で5mm 以上増加した場合 (再発を含む)。

##### • SD : Stable Disease : 安定

PR に該当する腫瘍縮小やPD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

##### • NE : Not Evaluable : 評価不能

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。

#### 10-2-6. 非標的病変の効果判定基準

• 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つ以上の非リンパ節非標的病変が消失しない、または1つ以上のリンパ節非標的病変の短径が10 mm 以上、または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合。

• PD : Progression : 進行

非標的病変の「明らかな増悪」（再発を含む）。「明らかな増悪」とは、標的病変が存在する場合には、標的病変の効果がSD やPR であったとしても、それを凌駕するほどの著しい腫瘍量の増加をさす。標的病変の腫瘍量の減少を遙かに上回る程度 of 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。標的病変が存在しない場合には、目安として、径の20%の増大、2 方向積の44%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 Evaluable : 評価不能

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。

#### 10-2-7. 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スキャン方法や撮影モダリティの違い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。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果がCR となった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。

非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。

再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ベースラインの 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腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする。

#### 10-2-8. 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 1 に従って 6 週毎に判定する。

表 1: 総合効果の判定基準 (標的病変を有する場合)

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変の出現	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	PD 以外 or NE	なし	PR
SD	PD 以外 or NE	なし	SD
NE	PD 以外	なし	NE
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	あり	PD

#### 10-2-9. 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」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。

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。治療開始時から最初の判定で SD, 6 週後の判定で PD の場合, 最良総合効果は PD となる。また, 最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には, 最良総合効果は 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。

## 11. 統計的事項

統計解析の概要を示す。詳細な解析方法については, 別途定める統計解析計画書に記載するが, 方針は次の通りである。

### 11-1. 解析対象集団

同意取得不遵守例は, 有効性および安全性のすべての解析対象から除外する。

有効性の解析に対して, 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) と, 研究実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol set : PPS) を設ける。また, 安全性に関する解析は一回でも試験薬を投与した患者を対象とする。

解析対象集団名	定義
登録例	本試験に登録されたすべての症例
適格例	13-2. 適格性 (適格・不適格) の「適格例」を満たす症例

Full Analysis Set (FAS)	ITT (Intention-to-treat) の原則に従い、適格例のうち試験治療を割付けられた被験者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。
Per Protocol set (PPS)	FAS から、重大な試験実施計画書違反 (同意未取得, 契約期間外の登録, 試験治療開始前同意撤回, 併用禁止薬違反, 併用禁止療法違反, 薬剤が一度も投与されなかった追跡不能症例など) の被験者について除外した被験者を研究実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol set : PPS) する。
安全性解析対象集団	登録例のうち、一回でも試験薬を投与した患者
QOL 解析対象集団	適格例のうち、QOL 調査を実施した患者

## 11-2 データの取り扱い

### 11-2-1. 試験実施計画書逸脱データの取り扱い

11-1 の表に記載する基準にて取り扱いが特定できない症例が認められた場合には、研究事務局において検討し、取扱いを決定する。

### 11-2-2. 欠落、不採用および異常データの取り扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

## 11-3. 統計解析手法

### 11-3-1. 患者背景

登録例、適格例、FAS、PPS 別の人数を集計する。不適格例や未治療例については、被験者ごとに理由の一覧を要約する。詳細は解析計画書に記載する。

### 11-3-2. 主解析

#### 全生存期間

全生存曲線は FAS 症例を対象に、治療群別に Kaplan-Meier 法により推定し、全生存期間中央値および信頼区間を算出する。また、治療効果の差の推定値として、施設以外の割付調整因子を共変量に入れた Cox の比例ハザードモデルを用いて 2 群間のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じてその他の偏りが見られた背景因子および施設以外の割付調整因子に共変量とした Cox モデルによる調整済みハザード比も算出する。主たる解析対象集団は FAS とするが、参考として PPS による解析も併せて行い、二つの対象集団により同じ結論が導かれることを確認する。

### 11-3-3. 副次的解析

#### ① 無増悪生存期間

主要評価項目 (全生存期間) と同様の解析を行う。

#### ② 奏効割合

RECIST 評価対象症例を対象に、抗腫瘍効果 (総合評価) の頻度集計を行う。主たる解析対象集団は FAS とするが、参考として PPS による解析も併せて行う。

### ③ 有害事象の発生割合

プロトコール治療期間中に観測された有害事象を集計する。

有害事象の種類・グレード別に頻度を集計する。各有害事象に対して Grade 3-4 の%を算出する。必要に応じて、治療群間で発生頻度の差が見られた有害事象について、発生割合の2群間の差を Fisher 正確検定により比較する。

### ④ QOL 調査

基礎的なデータ要約として、各調査時点での QOL 調査の実施数、全欠測数、死亡または全身状態悪化による欠測数を記述するとともに、少なくとも1回 QOL 調査を実施できた症例を対象とし、治療群、調査時期、治療群と調査時期の交互作用項とする線形混合モデルに基づく治療群別・各調査時点別の調整済み QOL 合計点数ならびに 95%信頼区間を明示する。

主解析の対象は、登録時、および治療開始6週後、9週後のうち少なくとも片方の合計二回以上、QOL 調査を行うことのできた症例とする。主解析として、治療群、調査時期、治療群と調査時期の交互作用項、登録時の QOL 合計点数を固定効果とする線形混合モデルを用い、登録時と比較した治療開始後の QOL 変化（前後差）を治療群間で比較する。A 群と比較して B 群において QOL が良好であることを期待する。

QOL 調査の解析は、QOL 解析責任者が行う。

#### 11-4. 試験実施期間

登録期間：5年間（2015年12月1日～2020年11月30日）

観察期間：最終症例登録後2年間

試験期間：7年間

#### 11-5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数：250例（1群あたり125例）

[根拠]

本邦の高齢者進行非小細胞肺癌に対するランダム化第Ⅱ相試験において、Docetaxel 単剤投与群の OS の中央値は 14.3、14.8、11.8 か月であった<sup>5,7,12</sup>。進行性扁平上皮がんでは OS が若干短くなると考え<sup>19</sup>、対照群の OS の中央値を 11 か月とする。一方、*nab*-PTX+CBDCA 併用療法については、進行性非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相国際共同試験（CA031 試験）の高齢者の OS の中央値が 19.9 か月（95%CI=12.7~22.3）であったこと<sup>15</sup>に疾患の違い等を考慮し、試験群の対照群に対するハザード比を 0.70 と期待する（指数分布の仮定の下で、OS の中央値 15.7 か月に該当）。この時、登録期間 4 年、観察期間 2 年、片側  $\alpha$  を 0.05、検出力を 80% とした場合、必要イベント数は 195、症例数は 217 例となる。打ち切り例や解析除外例の存在を考慮し、両群で 250 例を目標症例数とする。

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サンプルサイズの再設計を考慮する。



### 11-6. 中間解析

試験の途中に主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で、イベント数が 98 の時点のデータを用いて中間解析を実施する。中間解析の方法は Lan-DeMets の  $\alpha$  消費関数 (O'Brien-Fleming タイプ) により多重性を調整する。中間解析中の症例登録は中止しない。

## 12. 倫理的事項

本試験に関わるすべての研究者は、ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改定 (フォルタレザ)), および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) (臨床研究法移行前)」、「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) (臨床研究法移行後) に従って実施する。また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

### 12-1. 患者のプライバシーの保護と患者識別

研究責任医師および研究分担医師が症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該施設外に提供する場合、被験者データのやりとりは匿名化された症例登録番号を用いるなどの方法によって行われる。QOL 調査の患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、性別、イニシャル、生年月日を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報は用いない。

### 12-2. 症例報告書およびデータの取扱い

試験参加施設、データセンターおよび研究事務局は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料に関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

### 12-3. 記録の保存

試験参加施設および研究事務局は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料は、研究終了後 5 年間保管する。

### 12-4. インフォームドコンセントと同意の取得

患者登録に先だって、研究責任医師および研究分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書を提供し、内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。また、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

患者本人の自由意志による試験参加の同意を、規定の同意文書もしくは各施設で承認を得た書式の本試験の同意文書により取得する。研究責任医師および研究分担医師は、記名押印又は署名し、日付を記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。同意書の原本は当該研究機関が適切に保管する。

### 12-5. 説明文書による患者への説明事項

説明文書には以下の内容が含まれていること。

- 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) 標準的な治療法について
- 5) この臨床試験で使用するお薬について
- 6) この臨床試験の目的と方法について
- 7) この臨床試験に参加される患者さんの人数と期間について
- 8) 予測される副作用について
- 9) 参加することによる利益と不利益について
- 10) この臨床試験に参加されない場合の治療法について
- 11) 参加の同意、同意の撤回について
- 12) 中止について
- 13) 倫理面について
- 14) データの二次利用について
- 15) 人権・プライバシーの保護について
- 16) 利益相反および知的財産について
- 17) 費用負担について
- 18) 健康被害に対する治療と補償の有無について
- 19) この臨床試験への参加に同意された場合に守っていただきたいこと
- 20) 質問の自由と問合せ窓口について
- 21) 文章による同意

#### 12-6. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、臨床試験審査委員会 (IRB) などの審査を経て承認された場合に限り、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。

#### 12-7. 試験実施計画書の遵守

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

#### 12-8. 試験実施計画書の変更

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効 (activation) に先だって「プロトコル変更申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル変更手続き不要とする。変更内容によって以下の(1)から(3)のうちいずれかの手続きを行う。内容変更の取扱いは、下記の3区分とする。

##### 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 primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表医師の承認が必要である。

プロトコールのカバーページに効果安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

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、改正内容につき独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会の承認を得る。

## 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 primary endpoint 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各施設の承認を要する。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に研究代表医師の承認を必須とする。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会で承認が得られた場合、発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。各施設の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

## 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す、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。配布前に研究代表医師の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

実施計画書の変更に伴って患者への説明文書の改正または改訂が必要な場合は、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会で承認を受けること。

### 12-9. 患者の健康被害に対する責任および補償

研究責任医師および研究分担医師、

参加施設は、本試験の実施に起因して患者に何らかの健康被害が発生した場合は、治療その他必要な措置を行うこととする。

試験期間中の観察・検査・使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。また、健康被害に対するその他必要な措置も患者の健康保険が適用される。

## 13. モニタリングと監査

### 13-1. 定期モニタリング

試験が安全にかつ研究実施計画書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、研究の安全性に関する問題点がないかを確認する目的で、原則として6ヶ月毎に定期モニタリングを行う。定期モニタリングは、データセンターに収集されるCRFの記入データに基づく中

中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を行う施設訪問モニタリングは行わない。

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、効果・安全性評価委員会のモニタリングに関する規定に従って検討される。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、試験や施設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を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

モニタリング項目：集積達成状況、患者適格性、プロトコル治療/中止状況（中止理由）、重篤な有害事象、有害反応/有害事象、プロトコル逸脱、全生存期間および無増悪生存期間（全登録例）、その他研究の進捗や安全性に関する問題点など

### 13-2. 適格性（適格・不適格）

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。最終的には研究代表医師の承認をもって「適格例」「不適格例」を主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、3) 違反登録を「不適格例」とする。主たる解析は全登録例を対象とする。

#### 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

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の適格基準のいずれかを満たしていない、または、除外基準のいずれかに該当することが登録後に判明した場合。

登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

#### 3) 違反登録

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

### 13-3. 試験実施計画からの逸脱

実施計画書の規定に従って行われなかったものを実施計画書の逸脱とする。各施設の研究責任医師および研究分担医師は、研究責任医師がデータセンターとの事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

#### 1) 違反 violation

研究責任医師/施設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。

- 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

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。

- 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（臨床上に妥当）・・ 研究責任医師/施設の判断を積極的に肯定するもの（再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの）

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。

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。

**13-4. 試験実施中止および中断**

研究代表医師は、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに参加施設の研究責任医師に通知する。なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く試験を終了することを指す。また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- (1) 効果安全性評価委員会より試験中止の勧告があり、研究代表医師が本試験の継続を不可能と判断した場合。
- (2) その他、試験の途中で試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合。

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

**13-5. 監査**

本試験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、監査を実施する。別に定める「監査の実施に関する手順書」に従って各施設の監査を行う。監査の実施に当たっては被験者の身元を明らかにする診療記録に関する機密を保全する。

**13-6. 原資料等の閲覧**

本試験における原資料とは、以下のものをいう。

- ・ 被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録
- ・ 診療記録、看護記録、本試験で規定された評価・検査・観察記録等、症例報告書作成のもととな

った記録

- ・本試験で規定された治療に関する記録

ただし、以下の項目については、研究責任医師／分担医師により症例報告書に直接記載される場合、症例報告書の記載内容が原データとなる場合がある。

- ・選択基準・除外基準の判定
- ・有害事象の重篤度、重症度、転帰、試験薬との因果関係
- ・コメント、所見

実施医療機関の長及び研究責任医師は、モニタリング、監査並びに規制当局及び臨床研究審査委員会による調査の際に、原資料等すべての試験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

#### 14. 研究機関の長への報告内容及び方法

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会で承認が得られた以下の場合に文書にて実施医療機関の長に報告する。

- ・研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合
- ・研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ・研究を終了（中止）した場合
- ・研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況（年に1回）
- ・緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合
- ・研究結果の最終の公表を行った場合

#### 15. 定期報告

##### 15-1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、厚生労働省令で定めるところにより1年毎に、特定臨床研究の実施状況について、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会に報告する。

報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究代表医師に対し意見を述べたときは、研究代表医師は当該意見を尊重して必要な措置をとる。

研究代表医師は定期報告を行ったときは、その旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供する。他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

##### <報告事項>

- ・当該特定臨床研究に参加した研究対象者の数
- ・当該特定臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- ・当該特定臨床研究に係るこの省令又は実施計画に対する不適合事象の発生状況及びその後の対応
- ・当該特定臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- ・当該特定臨床研究の利益相反管理に関する事項

## 15-2. 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師は、厚生労働省令で定めるところにより1年毎に、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。

### <報告事項>

- ・実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- ・当該臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- ・当該特定臨床研究に参加した研究対象者の数
- ・当該特定臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- ・当該特定臨床研究に係るこの省令又は実施計画に対する不適合事案の発生状況及びその後の対応
- ・当該特定臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- ・当該特定臨床研究の利益相反管理に関する事項

## 16. 試験終了の報告

本試験終了時は、データセンターより速やかにその旨を全参加施設の研究責任医師に通知する。

## 17. 試験の費用負担

### 17-1. 試験運営費用

本試験は、国立病院機構名古屋医療センターの資金により実施される。その主な原資は契約下に大鵬薬品工業株式会社より提供される。国立病院機構名古屋医療センターと各参加施設との間で締結される契約に基づき、参加施設には国立病院機構名古屋医療センターより登録症例数等に應じた研究費が支払われる。なお、本試験は原資の提供者から独立して運営され、原資提供者が本試験の計画、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、発表に関する意思決定は、本研究代表医師と運営委員が行う。

### 17-2. プロトコール治療に必要な費用

本試験に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、臨床試験期間中の投薬、観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

## 18. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項

### 18-1. 利益相反の管理

本試験に関わる研究者の利益相反は以下のように管理する。

- 1) 研究責任医師および研究分担医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者（研究責任医師・研究分担医師・統計解析責任者等）の利益相反については、本試験の定めるところに従う。
- 2) 当該企業との利益相反の管理については、研究代表医師が臨床研究法における臨床研究の利益相反管理ガイダンス（2018年3月2日厚生労働省医政局研究開発振興課長通知およびガイダンス様式）に従い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を独立行政法人国立病院機構名古屋

医療センター臨床研究審査委員会に提出し研究責任医師が管理する。

また学会発表や論文公表における研究代表医師あるいは発表者の利益相反に関しては、該当する学会あるいは学術誌の規定に従い報告する。

### **18-2 本試験に関する利益相反事項**

本試験において使用する薬剤のうち、nab-PTX を販売する大鵬薬品工業から資金提供を受けている。なお、本試験において使用する薬剤及び関係企業等については、厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials = jRCT）にて公開する。

## **19 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応**

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究代表医師、各実施医療機関の研究責任医師又は分担医師とし、連絡先を説明・同意文書に記載する。

## **20. 試験成果の帰属と結果の公表**

### **20-1. 試験成果の帰属**

本研究で得られた成果は、独立行政法人国立病院機構名古屋医療センターに帰属するものとする。本研究で得られた情報は、研究代表医師、研究責任医師と事前に協議し、了解を得ることなくその一部又は全部を、その方法を問わず公表することはできない。

### **20-2. 結果の公表**

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。

試験終了後は研究責任医師または研究事務局による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究代表医師の了承を得て行うことができる。

結果の公表にあたっては、試験参加施設の共同発表として報告する。研究代表医師、本研究の各委員、統計解析責任者（分担者）、症例登録のあった参加施設の研究者の連名とする。研究代表医師は、運営委員長および統計解析責任者（分担者）と協議して論文著者を選出する。学会発表も先に準じて行うものとする。

### **20-3. 最終総括報告**

研究結果報告書を研究終了後1年以内に作成し、実施医療機関の管理者および厚生労働大臣へ提出する。

## **21. 試験計画の登録**

本試験の実施にあたっては、国立大学附属病院長会議が設置した公的なデータベースである大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network = UMIN）に事前登録する。



また、厚生労働省の臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials = jRCT）に登録する。

## 22. 試験実施体制

### 22-1. 参加研究グループ

- 1) 北東日本研究機構（NEJ）
- 2) 東京がん化学療法研究会（TCOG）
- 3) 中日本呼吸器臨床研究機構（CJLSG）
- 4) 西日本がん研究機構（WJOG）
- 5) 国立病院機構（NHO）
- 6) 九州肺癌研究機構（LOGIK）

### 22-2. 研究代表医師

弦間 昭彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5

電話：03-3822-2131

FAX：03-3822-8575

E-mail: [agemma@nms.ac.jp](mailto:agemma@nms.ac.jp)

業務：プロトコルの最終承認を行い、研究運営委員会を通じて試験全体を総括する。

### 22-3. 研究運営委員会

委員長：坂 英雄（CJLSG グループ代表）

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸器内科・腫瘍内科

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

電話：052-951-1111

FAX：052-971-3334

E-mail: [saka@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:saka@med.nagoya-u.ac.jp)

副委員長：久保田 馨

日本医科大学病院 化学療法科

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

電話：03-3822-2131

FAX：03-3822-8575

E-mail: [kkubota@nms.ac.jp](mailto:kkubota@nms.ac.jp)

副委員長：竹之山 光広

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目3-1-1

電話: 092-541-3231

FAX: 092-551-4585

E-mail: takenoyama.m@gmail.com

業務：試験全体を総括する。安全性情報管理を行う。

#### 22-4. プロトコール作成委員

委員長：滝口 裕一 (TCOG グループ代表)

千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学, 千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部  
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

電話：043-226-2805

FAX：043-226-2815

E-mail: [takiguchi@faculty.chiba-u.jp](mailto:takiguchi@faculty.chiba-u.jp)

副委員長：瀬戸 貴司

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科  
〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3-1-1

電話: 092-541-3231

FAX: 092-551-4585

E-mail: [setocruise@gmail.com](mailto:setocruise@gmail.com)

副委員長：小暮 啓人

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸器内科・腫瘍内科  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

電話：052-951-1111

FAX：052-971-3334

E-mail: [yo-kogure@umin.ac.jp](mailto:yo-kogure@umin.ac.jp)

委員：井上 彰 (NEJ グループ代表)

東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

電話：022-717-7366

FAX：022-717-7367

E-mail: [akira.inoue.b2@tohoku.ac.jp](mailto:akira.inoue.b2@tohoku.ac.jp)

委員：安宅 信二 (NHO グループ代表)

近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター 肺がん研究部  
〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

電話：072-252-3021

FAX：072-252-3041

E-mail: [atagi.shinji.pn@mail.hosp.go.jp](mailto:atagi.shinji.pn@mail.hosp.go.jp)

委員：倉田 宝保 (WJOG グループ代表)

関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科  
〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1  
電話：072-804-0101  
FAX：072-804-2504  
E-mail：[kuratat@hirakata.kmu.ac.jp](mailto:kuratat@hirakata.kmu.ac.jp)

委員：海老 規之 (LOGIK グループ代表)  
飯塚病院 呼吸器腫瘍内科  
〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83  
電話：0948-22-3800  
FAX：0948-29-8747  
E-mail：[nebi1@aih-net.com](mailto:nebi1@aih-net.com)

業務：本試験を発案・計画する。

#### 22-5. 研究事務局

医学担当：実施計画書内容など医学的内容に関する問合せ先  
小暮 啓人  
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸器内科・腫瘍内科  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1  
電話：052-951-1111  
FAX：052-971-3334  
E-mail：[yo-kogure@umin.ac.jp](mailto:yo-kogure@umin.ac.jp)

事務担当：実施計画書内容など医学的内容以外に関する問合せ先  
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究企画管理部  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1  
名古屋医療センター 臨床研究センター4 階  
電話：052-951-1111 (ext.2493)  
FAX：052-212-7360  
E-mail：[capital.office@nnh.go.jp](mailto:capital.office@nnh.go.jp)

業務：研究運営委員会の指示に基づき本試験全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

#### 22-6. データセンター

データセンター長：齋藤明子  
独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター  
臨床研究企画管理部 データ管理室  
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1  
電話：052-951-1111 (ext. 2751)  
FAX：052-972-7740  
E-mail：[datacenter@nnh.go.jp](mailto:datacenter@nnh.go.jp)

業務：本試験における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

## 22-7. 統計解析担当者

### 21-7-1. 統計解析責任者

嘉田 晃子

独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

電話：052-951-1111

FAX：052-963-5503

E-mail：[akiko.kada@nnh.go.jp](mailto:akiko.kada@nnh.go.jp)

### 21-7-2. 統計解析アドバイザー

山中 竹春 横浜市立大学医学部 臨床統計学

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9

電話：045-787-2572

FAX：045-253-9902

E-mail：[yamanaka@yokohama-cu.ac.jp](mailto:yamanaka@yokohama-cu.ac.jp)

業務：本試験における統計解析業務に対して責任をもつ。

## 22-8. QOL 調査事務局、QOL 解析責任者

安藤 昌彦 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 データセンター

〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話：052-744-1957

FAX：052-744-2132

E-mail：[mando@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:mando@med.nagoya-u.ac.jp)

業務：本試験における QOL データ管理ならびに解析 を行う。

## 22-9. 効果安全性評価委員会

研究期間中は効果安全性評価委員会による監視（有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など）を受ける。

委員長：久保 昭仁 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科 教授

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地

電話：0561-62-3311（代表）

FAX：0561-62-4652

E-mail：[kuboa@aichi-med-u.ac.jp](mailto:kuboa@aichi-med-u.ac.jp)

委員：川口 知哉 大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

大阪市立大学医学部附属病院 化学療法センター長

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1丁目4番3号

電話：06-6645-3916

FAX : 06-6646-6160

E-mail : [kawaguchi.tomoya@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:kawaguchi.tomoya@med.osaka-cu.ac.jp)

委員：浅井 暁 岡崎市民病院 腫瘍内科 腫瘍内科統括部長

〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合 3 番地 1

電話：0564-21- 8111

FAX：0564-25-2913

E-mail : [asai.gyo@okazakihospital.jp](mailto:asai.gyo@okazakihospital.jp)

業務：研究代表医師からの諮問に応じて、別に定める「効果安全性評価委員会手順書」に従って、効果ならびに安全性に関する検討を行い、勧告を行う。

### 22-10. 監査

パーソルファーマパートナーズ株式会社

〒541-0056 大阪市中央区久太郎町 3-3-9 ORIX 久太郎町ビル 6F

電話：06-7777-9889

FAX：06-7660-8141

業務：本試験により収集された資料の信頼性を確保するため、本試験が本試験実施計画書及びヘルシンキ宣言（2013年10月改定（フォルタレザ））、および「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）」に従って実施されたかどうかについて調査する。

### 22-11. 試験参加施設

別添。

### 23. 文献

1. がん・統計白書 2012—データに基づくがん対策のために（篠原出版新社）.
2. Matsuda A, Matsuda T, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2013;44:388-96.
3. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
4. Gridelli C, Cigolari S, et al: Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer* 2001;31:277-84.
5. Kudoh S, Takeda K, et al: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657-63.
6. Quoix E, Zalcmán G, et al: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung

- cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2001;378:1079-88.
7. Abe T, Takeda K, et al: Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer : the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* 2015;33:575-81.
  8. Maemondo M, Inoue A, et al. Randomized phase II trial comparing carboplatin plus weekly paclitaxel and docetaxel alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: north japan lung cancer group trial 0801. *Oncologist* 2014;19:352-3.
  9. 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン(最新版)【非小細胞肺癌】(2013.7.9 更新). [http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)
  10. Belani CP, Ramalingam S, et al: Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:468-73.
  11. Sakakibara T, Inoue A, et al: Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010;21:795-9.
  12. Harada T, Maemondo M, et al: Final analysis of randomized phase II trial of carboplatin combined with weekly paclitaxel (CP) and docetaxel alone (D) in elderly patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : NJLCG 0801. 37th ESMO Congress 28 September - 2 October 2012, Vienna, Austria, Abstract: 1301P, 2012
  13. Socinski MA, Bondarenko I, et al: Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-62.
  14. Socinski MA, Okamoto I, et al: Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2390-6.
  15. Socinski MA, Langer CJ, et al: Safety and efficacy of weekly nab(R)-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:314-21.
  16. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:13-8.
  17. Randall JM, Bхарme AA, Bazhenova LA. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:E53-7.
  18. 折田義正, 下條文武, 安井聖ら, イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価-クレアチニンクリアランスとの比較-. *日腎会誌* 2005;47:804-12.
  19. Kogure Y, Ando M, et al. Histology and Smoking Status Predict Survival of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:753-8.

## 24. 略語

略号	省略していない表現又は定義	
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ASCO	American Society of Clinical Oncology	アメリカ臨床腫瘍学会
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the blood concentration time curve	血中濃度時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CJLSG	Central Japan Lung Study Group	中日本呼吸器臨床研究機構
COI	Conflict of interest	利益相反
CR	Complete response	完全奏功
CRF	Case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DOC	Docetaxel	ドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GEM	Gemcitabine	ゲムシタビン
GGT	Gamma glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HBc	Hepatitis B core	B型肝炎ウイルスコア
HBs	Hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HR	Hazard ratio	ハザード比
IRB	Institutional review board	審査委員会
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOGIK	Lung Oncology Group In Kyushu	九州肺癌研究機構
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群

略号	省略していない表現又は定義	
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
nab-PTX	Nab-paclitaxel	パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NE	Not evaluable	評価不能
NEJ	North East Japan Study Group	北東日本研究機構
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progression disease	進行
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PPS	Per protocol set	研究実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏功
PS	Performance status	全身状態
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	腫瘍縮小効果判定
RR	Response rate	奏効割合
SD	Stable disease	安定
TCOG	The Tokyo Cooperative Oncology Group	東京がん化学療法研究会
TP	Total protein	血清総蛋白
UMIN	University hospital medical information network	大学病院医療情報ネットワーク
VNR	Vinorelbine	ビノレルビン
WJOG	West Japan Oncology Group	西日本がん研究機構