

心房細動による心原性脳塞栓予防における
抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて
(NHOAF-EXT)
付随研究

塞栓群調査用紙

脳梗塞既往がある場合の脳梗塞後遺症	<input type="radio"/> 完全、もしくはほぼ完全に回復 (脳梗塞前の状態) <input type="radio"/> 軽～中等度の障害 (麻痺はあるが介助なしで日常生活可能) <input type="radio"/> 重度の障害 (介助が必要)
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2) TIA の既往 (24 時間以内の神経学的機能欠損)

<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無

3) 末梢塞栓症の既往

<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無

5. 出血性合併症の既往

○頭蓋内出血

<input type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無
有の場合以下を選択する <input type="radio"/> 脳出血 <input type="radio"/> くも膜下出血 <input type="radio"/> 硬膜下血腫、硬膜外血腫	
CT	<input type="radio"/> 有 · <input type="radio"/> 無
MRI	<input type="radio"/> 有 · <input type="radio"/> 無
頭蓋内出血がある場合、脳出血後遺症	<input type="radio"/> 完全、もしくはほぼ完全に回復 (脳梗塞前の状態) <input type="radio"/> 軽～中等度の障害 (麻痺はあるが介助なしで日常生活可能) <input type="radio"/> 重度の障害 (介助が必要)

○他の出血

<input type="radio"/> 有	<input type="radio"/> 無
有の場合以下を選択する <input type="radio"/> 大出血 1. または 2. に該当する出血	

<p>1. 以下のいずれかの処置を要した出血 (複数回答可)</p> <p style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> 輸血 <input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 後遺症 </p> <p>2. 以下のいずれかの部位</p> <p style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> 後腹膜 <input type="checkbox"/> 心のう内 <input type="checkbox"/> 非外傷性関節内 <input type="checkbox"/> 眼内 (視力低下を伴う) </p>
<p>○ その他の出血 (小出血) (具体的に _____)</p>

6. 塞栓発症時の投薬

抗血栓薬の投薬	○有	○無
---------	----	----

有の場合に記入

○抗血栓薬 (抗凝固薬、抗血小板薬)

薬 剤	中 止 理 由
<input type="checkbox"/> ワルファリン	○無効 ○副作用 <input style="width: 100px;" type="text"/> ▼ ○その他 (_____)
<input type="checkbox"/> アスピリン	○無効 ○副作用 <input style="width: 100px;" type="text"/> ▼ ○その他 (_____)
<input type="checkbox"/> チクロピジン	○無効 ○副作用 <input style="width: 100px;" type="text"/> ▼ ○その他 (_____)
<input type="checkbox"/> シロスタゾール	○無効 ○副作用 <input style="width: 100px;" type="text"/> ▼ ○その他 (_____)
<input type="checkbox"/> ペルサンチン	○無効 ○副作用 <input style="width: 100px;" type="text"/> ▼ ○その他 (_____)

無の場合に記入

抗血栓薬適応と考えられたが使用できない理由があった場合、具体的な理由は？

<p style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> 出血性疾患合併 <input type="checkbox"/> 重篤な肝機能障害 <input type="checkbox"/> 服薬コンプライアンス不良 </p>

<input type="checkbox"/> 本人が拒否 <input type="checkbox"/> その他 ()

○その他の投薬

	薬 剤	用 量
1. 抗不整脈薬		
2. 心拍調整薬		
3. 抗血栓療法 (抗凝固薬、抗血小板薬)		
4. ACE 阻害剤		
5. ARB		
6. その他循環器用薬剤		
7. NSAIDs 非ステロイド性消炎鎮痛剤		

検査データ

7. 理学的所見 (発症時)

心拍数	/分
血圧 (収縮期)	mmHg

血圧（拡張期）	mmHg
身長	cm
体重	kg

9. Lab Tests（発症時）

Hb	g/dl		
ワルファリン 投与症例	PT-INR		
	目標 INR	○1.6-2.6	○2.0-3.0 ○2.6-3.5 ○その他【 】

参考：

塞栓群の定義として

1. 他の血管病変がない

脳血管撮影、MRA もしくは超音波検査で責任主幹動脈に50%以上の狭窄性病変がない

2. 神経放射線学的に、心原性脳塞栓症の特徴を有している（以下のいずれか一つに該当）

①皮質を含む脳梗塞

②脳血管撮影、MRA もしくは超音波検査で再開通現象が確認された

③異なる脳血管領域に梗塞がある

3. 多臓器塞栓症

特徴的な臨床像（四肢動脈閉塞、上腸間膜動脈閉塞、腎梗塞などを想定）のいずれかあるいは複数を有する非弁膜症性心房細動患者とする。

2. 既治療進行非小細胞肺癌におけるプラチナ製剤再投与の意義を検証する多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験

九州がんセンター 一瀬 幸人

「国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究」
既治療進行非小細胞肺癌におけるプラチナ製剤再投与の意義を検証する
多施設共同ランダム化第 III 相試験
実施計画書

Randomized phase III study of readministration of platinum-based chemotherapy versus non-platinum single-agent in the treatment of second-line advanced non-small-cell lung cancer (REPLAN study)

計画書作成日: 第 1 版 2007 年 10 月 3 日
第 1 版修正 2007 年 1 月 25 日

研究代表者: 一瀬 幸人
独立行政法人国立病院機構九州がんセンター呼吸器科部
〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1
Tel: 092-541-3231 / Fax: 092-542-8503 / Email: yichinos@nk-cc.go.jp

研究事務局: 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科部
〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1
Tel: 092-541-3231 / Fax: 092-542-8503 / Email: tseto@nk-cc.go.jp

データセンター: 独立行政法人国立病院機構医療部研究課 臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel: 03-5712-5075 (内線 569) / Fax: 03-5712-5084 / Email: csecr@nho.hosp.go.jp

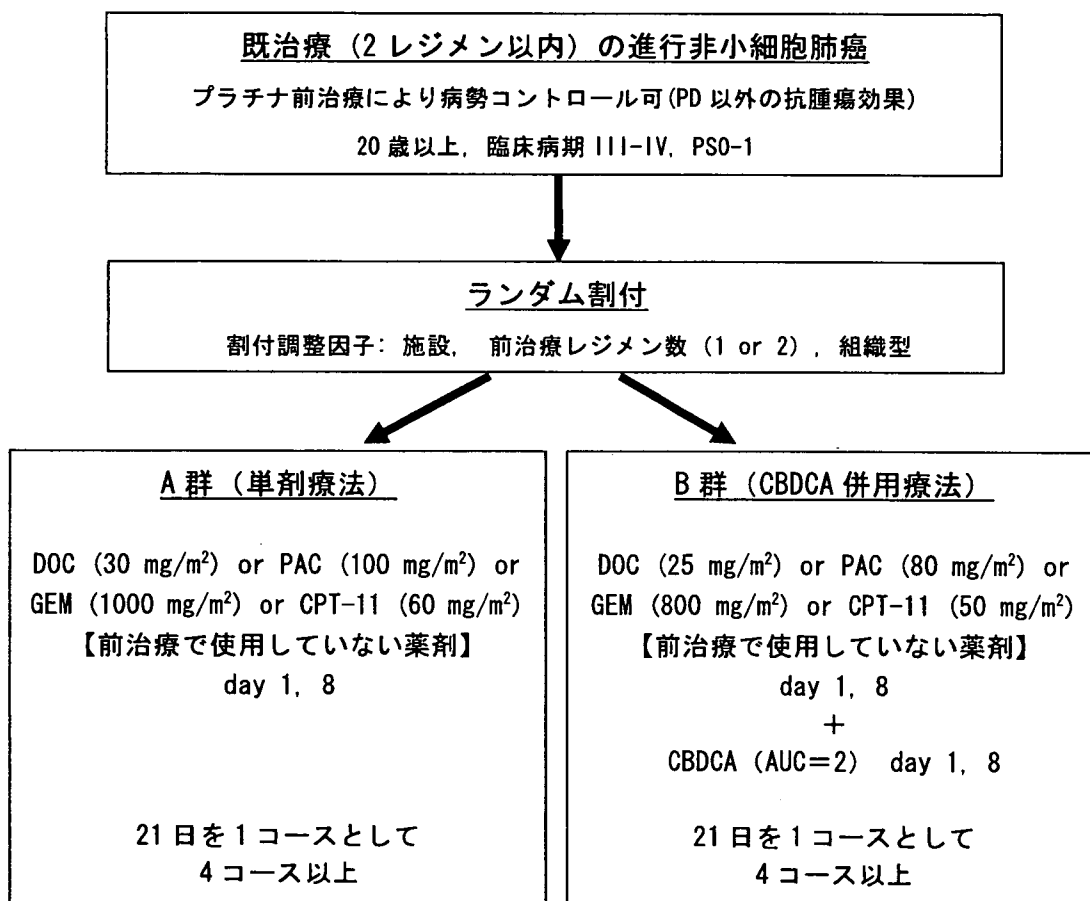
研究主催: 独立行政法人国立病院機構医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel: 03-5712-5075 / Fax: 03-5712-5084 / Email: csecr@nho.hosp.go.jp

【機密保持に関するお願い】

本計画書は国立病院機構の知的所有物です。国立病院機構に無断で複製・利用しないことをお願いいたします。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

プラチナ製剤を含む化学療法で病勢コントロールが出来た (すなわち PD 以外の抗腫瘍小効果が確認された) 後, 腫瘍の増悪を認めた既治療の進行非小細胞肺癌に対し, プラチナ製剤を再投与する意義を検証する。主要エンドポイントは全生存期間, 副次エンドポイントは 3 ヶ月無増悪生存割合・治療継続割合・有害事象発生割合とする。

0.3. 適格基準

- 組織診または細胞診により非小細胞肺癌の確診が得られている
- 臨床病期 IV 期, もしくは根治的放射線療法の適用とならない IIIA・IIIB 期, もしくは局所療法の適用とならない術後再発例

- 1 または 2 レジメンの前化学療法が施行されており、最終施行日から 4 週以上が経過している
- 前化学療法のなかで CBDCA または CDDP を含むものが 1 レジメンだけあり、その治療によって PD 以外の抗腫瘍効果を一旦達成したが、後に腫瘍の増悪を認めた
- CBDCA・CDDP を含む術前または術後補助化学療法が過去に施行されていない
- ECOG Performance Status が 0 または 1 である
- 登録時の年齢が 20 歳以上（上限なし）
- 測定可能病変の有無は問わない
- 登録前 4 週以内に手術が施行されていない
- 登録前 12 週以内に放射線治療が施行されていない
- 骨髄、肺、肝、腎機能が保持されている
- 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療内容

Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine, Irinotecan のなかから前治療で使用されていない薬剤をどれか一つ選択する。A 群は単剤で、B 群は Carboplatin を併用して化学療法を行なう。両群ともに、すべての薬剤は day 1 と day 8 に分割投与され、3 週 1 サイクルとして投与を繰り返す。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：計 400 例（各群 200 例）

登録期間：3 年 / 追跡期間：登録終了から 1 年間 / 総研究期間：4 年間

0.6. 本試験に関する問合せ先

〈適格基準・治療変更など、臨床的判断を要するもの〉

研究事務局：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科部

Tel: 092-541-3231 / Fax: 092-542-8503 / Email: tseto@nk-cc.go.jp

〈登録手順、データ報告など〉

独立行政法人国立病院機構医療部研究課 臨床研究支援・教育センター CSECR

Tel: 03-5712-5075 (内線 569) / Fax: 03-5712-5084 / Email: cseccr@nho.hosp.go.jp

1. 目的

プラチナ製剤を含む化学療法で病勢コントロールが出来た (PD 以外の抗腫瘍効果が確認された) 後、腫瘍の増悪を認めた進行性の非小細胞肺癌 (以下 NSCLC) を有する症例に対し、プラチナ製剤を二次あるいは三次治療として再投与する有効性と安全性を検証する第 III 相試験を実施する。主要エンドポイントは全生存期間、副次エンドポイントは 3 ヶ月無増悪生存割合・治療継続割合・有害事象発生割合とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象疾患

本邦における死亡原因の第 1 位は悪性腫瘍であるが、その中で肺癌による死亡は悪性腫瘍全体の死亡数の約 20% を占めており、乳癌、前立腺癌および大腸癌を併せた死亡数をも上回っている¹。非小細胞肺癌（以下 NSCLC）は肺癌全体の 80~85% を占めるが、うち 60~70% は遠隔転移を有した IV 期または根治的放射線治療の適応とならない悪性胸水・心嚢水を有する III 期といった進行期の症例である。したがって、肺癌治療の成績向上のためには進行期 NSCLC の治療成績の向上が重要な課題となっている。

2.2. 本試験における治療群の設定根拠

2.2.1. NSCLC における一次治療

NSCLC に対する一次（初回）治療としては、プラチナ製剤を含む併用化学療法が、予後の延長をもたらすという根拠^{2,3}に基づいて標準的となっている。具体的には Cisplatin・Carboplatin（以下 CDDP, CBDCA）などのプラチナ製剤と, Docetaxel・Paclitaxel・Gemcitabine・Irinotecan・Vinorelbine（以下それぞれを DOC, PAC, GEM, CPT-11, VNR と記載）など、いわゆる「第三世代の新規抗癌剤（以下、新規抗癌剤）」の二剤併用が用いられる。有効性はいずれの組み合わせも同程度であり、奏効率は 30% 程度、無増悪生存期間中央値は 3~5 月にとどまる。たとえば、大規模試験である ECOG1594（IV 期および悪性胸水を有する IIIB 期の未治療 NSCLC を対象）では、プラチナ製剤を含む 4 治療群が比較されたが（総解析対象例数は 1163 例）、4 群の無増悪生存期間中央値はそれぞれ 3.5 ヶ月、4.5 ヶ月、3.6 ヶ月、3.3 ヶ月、生存期間中央値はそれぞれ 7.8 ヶ月、8.1 ヶ月、7.4 ヶ月、8.1 ヶ月であり、4 群間に有意差を認めなかった⁴。また治療開始より 6 カ月後には 80% 以上に増悪が認められていた。わが国でも、CDDP+CPT-11 をコントロールとした CDDP+GEM, CDDP+VNR, CBDCA+PAC の 4 群比較試験 Four Arms Cooperative study (FACS 研究) が行われたが、奏効率、MST、1 年生存割合いずれでも有意差は認められなかった⁵。これらの 'pivotal study' の結果から、一次治療におけるプラチナ併用療法では、いずれの新規抗癌剤 (DOC, PAC, GEM, CPT-11) を組み合わせても同程度の有効性が得られると認識されている。なおこれらの試験例からも明らかなように、ほとんどの症例は一次治療後に増悪を来し、二次治療としての化学療法を受けることになる。

2.2.2. NSCLC における二次治療

上述の新規抗癌剤の登場により、従来 best supportive care (BSC) が標準的な対応であった初回化学療法後の増悪 NSCLC 症例に対し、二次治療以降を見据えた治療戦略の構築が必要となった。

(1) Docetaxel

新規抗癌剤のうち、DOC は初回プラチナレジメン後の増悪 NSCLC に対して有効な薬剤であることが示された最初の薬剤である。TAX320 試験では、プラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の化学療法の治療歴がある NSCLC 症例が DOC 単剤群 (アーム 1=100 mg/m²; アーム 2=75 mg/m²)、およびコントロール群 (VNR または Ifosfamide 投与) に割付けられ、それぞれ 125、125、123 例が登録された。DOC による奏効率 (アーム 1 で 11%、アーム 2 で 7%) は高くないものの、コントロール群の奏効率 1% より有意に高率であった。また全生存時間中央値は各群で差はなく約 6 ヶ月であったが、1 年生存割合では DOC 群 (アーム 2) が 32% であり、コントロール群の 19%、DOC 群 (アーム 1) の 21% を大きく上回った。なお、前治療で PAC が投与されている患者もこの試験に登録されており、それぞれのアームの 40% の患者がこれに該当している。そして、3 群間すべてにおいて PAC の投与歴による奏効率の差はなく、同じ taxane 系薬剤の DOC と PAC の間には臨床的交差耐性はないことが示されたと考えられる⁶。

同時期に実施されたもう一つの第 III 相試験では、プラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の化学療法歴がある NSCLC 症例に対して、DOC と Best Supportive Care (BSC) が比較され、DOC 群に 104 例、BSC 群に 100 例がそれぞれ登録された。DOC 群は当初 100 mg/m² で計画されたが、49 例時点で 5 例の早期死亡例が確認されたため、残りの 55 例は 75 mg/m² によって治療された。DOC 群の奏効率は 7.1% で、TAX320 試験の結果と同様であった。DOC 100 mg/m² 群の生存期間中央値は 6 ヶ月であり BSC 群に比して差を認めなかったが、DOC 75 mg/m² 群のそれは 8 ヶ月で BSC 群に比して有意に延長されていた。1 年生存割合でも DOC 75 mg/m² 群が 37% であり、BSC 群の 12% より有意に高率であった。また、QOL 評価においても DOC 群は BSC 群よりも良好であった⁷。

これら 2 つの第 III 相試験から、DOC 単剤による二次治療は PS が 0 または 1 の患者に対して延命効果および QOL 改善効果があることが立証され、現時点での標準的治療のひとつと見なされている。

(2) Paclitaxel

初回プラチナレジメン後の増悪 NSCLC に対する PAC 療法は、複数の第 II 相試験の結果が報告されており、DOC と同程度の有効性が示されている。DOC と直接ランダム化をした唯一のランダム化第 II 相試験では、Weekly DOC 群 (36 mg/m²) に 35 例、Weekly PAC 群 (80 mg/m²) に 36 例が割付けられ

た。奏効率は DOC 群 3%・PAC 群 14%、無増悪生存期間中央値は DOC 群 2.4 ヶ月・PAC 群 2.2 ヶ月、1 年生存割合は DOC 群・PAC 群ともに 6%であった。したがって、2 剤は二次治療としてほぼ同程度の効果があると考えられる⁸。最近では、たとえば 2007 年度の米国臨床腫瘍学会で PAC を隔週 (biweekly) に 150 mg/m² ずつ投与する投与方法で、奏効率 18%、無増悪生存期間中央値 5.7 ヶ月、生存期間中央値 12 ヶ月と非常に良好な成績が報告されている。

(3) Gemcitabine

初回プラチナレジメン後の増悪 NSCLC に対する GEM 療法は第 II 相試験において奏効率が 5~21%、生存期間中央値は 4~7 ヶ月、1 年生存割合は 25~45%と報告されており⁹⁻¹²、DOC 単剤に匹敵する延命効果を示している。

(4) Irinotecan

初回プラチナレジメン後の増悪 NSCLC に対する CPT-11 療法は第 II 相試験において奏効率が 32%、生存期間中央値は 6 ヶ月と報告されている^{13,14}。また CPT-11 と同じ I 型トポイソメラーゼ阻害剤で camptothecine 誘導体の経口 topotecan と DOC の非劣性比較の第 III 相試験がおこなわれたが、奏効率、全生存期間において両群は同等であった¹⁵。

以上、90 年代に臨床開発された新規抗癌剤のなかで、(既治療の非小細胞肺癌に) 単剤で有効と考えられるのは DOC の他は PAC, GEM, CPT-11 などである。これまでの第 III 相ないし第 II 相試験の結果をもとに、現時点では、いずれの単剤療法も (1 レジメンまたは 2 レジメン後におこなわれる) 二次治療の方法として確立され、ほぼ同程度の有効性を有すると考えられている。

2.2.3. 本試験における治療群の設定根拠

(1) NSCLC 二次治療におけるプラチナ製剤+新規抗癌剤併用療法 (プラチナ再投与)

上記の新規抗癌剤の単剤治療を二次治療として使用することにより、既治療例に対する治療選択の幅は広がった。しかしながら、未だその効果は満足のいくものではなく、治癒の期待できない患者に対してより高い有効性を期待できる二次治療を確立しなければならない。一般に肺癌治療では、単剤療法に比べて併用療法の方が、高い抗腫瘍効果や無増悪生存・全生存期間の延長効果を期待できると考えられている。そのため、二次治療においても新規抗癌剤同士の併用がこれまでに幾つも検討されてきたが、全生存の延長効果は現在まで証明されていない。

ところで、プラチナ製剤はいずれの新規抗癌剤とも作用機序が異なるため毒性のオーバーラップ

が少ないという利点があり、さらに新規抗癌剤への感受性を高める効果があると考えられている。そこで、二次治療として確立されている新規抗癌剤単剤に併用する薬剤として、プラチナ製剤を再投与することの意義を検討する必要がある。実際、卵巣癌や小細胞肺癌などの癌種では、初回化学療法後の増悪時にはプラチナ製剤による併用療法（プラチナ再投与）が標準治療とされている。したがって、NSCLCの二次治療においてもプラチナ製剤を用いた併用療法を行なうことにより、標準治療である新規抗癌剤の単剤療法より生存期間を延長できる可能性がある。

これまでに、プラチナ既治療の二次治療例に対してプラチナ併用療法を再度行う第 II 相試験が複数実施されているが、これらの結果からもプラチナ製剤の再投与が有効である可能性が示唆されている（表 1）。

表 1 NSCLC 二次治療においてプラチナ製剤の再投与を行った第 II 相試験

著者	年	プラチナ製剤	併用薬剤	症例数	奏効率 (%)	全生存中央値 (月)	1年生存割合 (%)
Takiguchi ¹⁶	2007	CDDP	CPT-11	47	26	11	46
Gemma ¹⁷	2006	CBDCA	PAC weekly	30	50	12	50
Wachters ^{18,*}	2004	CBDCA	DOC	26	31	7	-
Seto ¹⁹	2004	CDDP	DOC	25	32	8.4	24
Nakanishi ²⁰	1999	CDDP weekly	CPT-11 weekly	21	29	8	43
Stathopoulos ²¹	1999	CDDP	PAC	35	40	-	-
Okamoto ^{22,**}	2006	CBDCA weekly	PAC weekly	27	30	12	50

* 解析対象のうちプラチナ前治療を施行されたサブセット 26 名における結果

** 後方視的研究

したがって、NSCLCの二次治療におけるプラチナ製剤再投与の有効性は、新規抗癌剤単剤療法と比較する第 III 相試験で検証する必要があると考えられる。

(2) 薬剤・レジメンの選択

【DOC, PAC, GEM, CPT-11 の選択】

実地臨床における二次治療での薬剤選択は、患者の臓器機能や一次治療で使用したプラチナ併用レジメンなどに依存する。多くの場合、DOC, PAC, GEM, CPT-11 の 4 剤のいずれかが選択されることが多く、また、上述したようにいずれの薬剤も二次治療における単剤療法としては同様の有効性をもつと考えられる。したがって、本試験のコントロール群 (control arm) はこの 4 剤のいずれかを用いる単剤療法とする。

【CBDCA の選択】

本試験の目的は、進行 NSCLC の二次治療においてプラチナ製剤を再投与する意義を検証することにあるので、コントロール群に含まれる薬剤に CBDCA または CDDP を併用する療法を試験治療群とする。本試験では毒性、外来投与の利便性、管理のしやすさを踏まえて CBDCA を一律に用いることにした。上述の ECOG 試験や FACS 試験の結果から、CBDCA/DOC、CBDCA/PAC、CBDCA/GEM、CBDCA/CPT-11 のいずれの組合せでも同程度の効果が予想される。

【分割投与の選択】

今回の NSCLC 二次治療例の中にはすでに 2 つ以上のレジメンを受けている症例も含まれるため、臓器機能の低下が認められやすい。また、それまでの治療による蓄積毒性によって高用量の一括投与で甚大な有害事象が出現する恐れがある。本邦においては、DOC や PAC の用法用量はそれぞれ 60 mg/m² と 210 mg/m² の 3 週毎投与が標準とされている。しかし、NSCLC 未治療を対象とした海外の第 III 相試験において、3 週間隔の一括投与と 3 分割した 3 投 1 休投与を比較した場合、分割を行なった方が同等の効果を維持したうえで毒性の発現頻度が軽くなるという結果が複数報告されている²³⁻²⁵。以上を踏まえ、本研究では骨髄抑制などの毒性の蓄積・増強を回避し、より安全な治療法を提供するために全薬剤を分割投与することとした。

2.3. 本試験における対象集団の設定

本試験の適格規準設定において特に配慮した点を以下に列記する。

- 前治療として通算で 1 または 2 レジメンの化学療法が施行されていること
NSCLC 二次治療における Docetaxel の有効性を示した過去の第 III 相試験では、いずれも 1 ないしそれ以上のレジメン数を施行された症例を対象としている。このように厳密な意味での二次治療（すなわち「二番目」の治療）というよりも、広い意味で既治療例を対象としている試験が多い^{6,7}。しかし、臓器機能の低下をともなった症例に対するプラチナ再投与の安全性を考慮して、最大 2 レジメン以内の治療歴（本試験で通算 3 レジメン）を有する症例を対象とした。
- 前治療のうち 1 レジメンのみに CBDCA または CDDP を含む化学療法が施行されていること
過去に 2 レジメンのプラチナ併用療法を施行されている症例は、この試験でプラチナ併用群に割付けられた場合、通算で 3 レジメン目のプラチナ併用療法の施行になる。骨髄機能の疲弊が懸念されるため、安全性を十分に担保するためにこれらの患者を除外した。

- Gefitinib 単剤または Erlotinib 単剤による前治療は 1 レジメンに数えないこと
Gefitinib や Erlotinib が細胞傷害性の抗癌剤ではなく、それらの後治療として細胞傷害性抗癌剤レジメンを用いたとしても骨髄機能の疲弊、蓄積毒性の懸念が少ないためこれらを 1 レジメンには含めないことにした。
- 前治療のプラチナ療法により一旦病勢コントロールができた (PD 以外の抗腫瘍効果が確認された) 後、腫瘍増悪を認めていること
一般に奏効率は全生存期間の代理マーカーと考えられ、細胞傷害性抗癌剤の評価尺度として頻繁に使用されている。したがって、前治療のプラチナ療法で病勢がコントロールできなかった (すなわち CR/PR/SD を確認できないまま PD となった) 症例に対し、プラチナ製剤を再投与しても有効と考える根拠に乏しい。したがって本試験では前治療のプラチナ療法で病勢コントロールができなかった症例は除外することにした。
- 測定可能病変の有無は問わないこと
本試験はランダム化第 III 相試験で、主要エンドポイントは全生存期間である。したがって、登録全症例の抗腫瘍効果を RECIST による標的病変にもとづいて検討する必要はないと考え、測定可能病変の有無は問わないこととした。
- ECOG PS が 0-1 の症例とし、PS 2 の症例は除外したこと
Fossella ら²⁶は、NSCLC に対する DOC による二次治療の化学療法で利益を得ることができる対象集団は PS が 0-1 の症例であると述べている。また、NSCLC の初回治療例に関しては、先に述べた ECOG1594 の 4 群比較試験の中で、PS 2 の症例は PS 0-1 の症例に比べ毒性が発現しやすく、生存期間も短かった²⁷。一般に PS 2 の症例が二次治療の化学療法で得る利益は大きくなく、プラチナを併用しても毒性と生存期間のコストベネフィットが見合わない可能性が高い。過去の本邦における NSCLC 二次治療の第 III 相試験²⁸なども参考にして、本試験は ECOG PS 0-1 の症例を対象とすることとした。

2.4. エンドポイントの設定

本試験の主要エンドポイントは全生存期間とする。副次エンドポイントは 3 ヶ月無増悪生存割合、治療継続割合、有害事象発生割合とする。

2.4.1. 3ヶ月時点での無増悪生存割合を選択した理由

3ヶ月時点での無増悪生存割合を選択した理由は以下の通りである：①同一症例を対象とした過去の研究では無増悪生存期間と全生存期間が相関している場合が多いので、代理エンドポイントとして考えられること、②近年、新規薬剤の登場により二次治療後にも治療の選択枝が増え、全生存曲線の推定がこれらに影響されるかもしれないので、無増悪生存期間に関する検討を行うことが望ましいと考えられること、③しかし標準治療群の無増悪生存期間中央値は約2ヶ月であり、また試験治療群が有効であったとしてもその延長効果は約1ヶ月と予想される。したがって画像検査の間隔を考慮すると、この場合の無増悪生存曲線の推定は検査間隔に依存するため、両群の無増悪生存曲線の比較はバイアスを含む可能性が高い。そこで Panageas et al²⁹の提言にしたがって、一時点における無増悪生存割合を評価することにした。一時点としては登録から3ヶ月時点での無増悪生存割合で評価することにした。なお本試験では全例が測定可能病変を有するわけではなく、「増悪」は12.1の定義にしたがい、測定可能病変および測定不能病変を治療開始前と治療開始後3ヶ月時点で比較する方法を取る。本試験では中間解析を予定しているが、その際には短期的な有効性の指標として3ヶ月無増悪生存割合を用いる。

2.4.2. 有害事象発生割合を選択した理由

有害事象発生割合は既治療の進行非小細胞肺癌において、プラチナ併用化学療法有害事象の割合を単剤療法のそれと比較するために使われる。有害事象は試験治療群で強いことが予想されるが、それが全生存期間の延長に見合うものかどうかを検討する参考とする。

2.5. 本研究の意義

一次治療においてプラチナ製剤が有効であること、肺癌では一般的に単剤療法に比べ併用療法の方が有効性は高いこと、さらにプラチナ製剤は併用薬剤の感受性を高める効果があると考えられることなどから、二次治療でプラチナ製剤を用いた併用療法の実施は合理的である。実際、すでに複数の第II試験を含む先行研究によってプラチナ既治療例に対するプラチナ再投与の有効性が示唆されており(2.2.3表1)、第III相試験による検証が必要であると考えられる。本研究によりその効果が証明されれば、依然として満足のいくものではない進行NSCLC症例の全生存期間が「プラチナ再投与」という新しい観点によって延長可能となる。いまだ諸外国を含めて第III相試験での検証は行なわれておらず、また、我々の知る限り現時点でそのような試験も計画されていないため、本試験によりプラチナ製剤を用いた併用療法の意義が示されれば、進行NSCLCの治療開発の重要な基礎を今後長期にわたって担うことができる。

3. 試験デザイン

3.1. 試験デザイン

プラチナ製剤を含む化学療法で病勢コントロールが出来た (PD 以外の抗腫瘍効果が確認された) 後、腫瘍の増悪を認めた進行性の非小細胞肺癌 (以下 NSCLC) を有する症例を対象に、新規抗癌剤単独療法 (コントロール群) と新規抗癌剤 + CBDCA 併用療法 (試験治療群) を比較する。本試験は非盲検下で行われる中央登録制の多施設共同ランダム化比較試験である。

3.2. 症例集積の見込み

本試験への参加施設は、独立行政法人国立病院機構に所属する医療機関である。これらの施設に対し実施したアンケート調査によれば、年間登録可能数は約 140 例 (症例集積率は約 12 例/月) であり、したがって本試験の予定登録数 400 症例は 3 年間で集積可能と考えられる。

3.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の試験治療であるプラチナ (CBDCA) 併用療法は、標準治療である新規抗癌剤の単剤療法と比べ、より強い抗腫瘍効果で全生存延長を期待できる一方、毒性が確実に増えるレジメンである。したがって、本試験のデザインは、プラチナ併用療法による全生存期間の延長効果が単剤療法を有意に上回った場合に、プラチナ併用療法を有用な治療法と判断する優越性試験とする。有意な全生存期間の延長が観察されなかった場合は単剤療法が引き続き標準治療であると判断する。

登録数設定根拠の詳細は「13.1.1 症例数の設定根拠」に後述するが、本試験の対象集団における標準治療群の 1 年生存割合は 35% と仮定できる。プラチナ併用の効果として 1 年生存割合で 10~15% を超える向上が認められれば、治療法を選択する際の根拠となると考えられ、さらに過去の第 II 相試験の成績を考慮して、試験治療群の 1 年生存割合を 47% と仮定した。登録期間 3 年、追跡期間 1 年、 $\alpha = 0.025$ (片側)、検出力 85% とすると 1 群 194 例が必要となる。したがって両群計 400 例 (片群 200 例) を予定登録数とした。

3.4. 割付調整因子の設定根拠

本試験では、①施設、②前治療レジメン数 (1 or 2)、③組織型 (腺癌 or 非腺癌) を割付調整因子とした動的割付 (最小化法) によりランダム化を実施する。各因子の設定根拠は以下の通りである：