

- ① 登録患者の背景・治療・有効性評価・安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設を割付調整因子とすることは、がん第 III 相試験における標準となっているといえる。
- ② これまでに施行された前治療レジメン数が 1 であるか 2 であるかにより、患者予後に大きな違いが出てくるのは、臨床的に自然である。
- ③ 組織型が重要な予後因子であるという認識がごく近年、広がってきており、最近の多くの NSCLC の第 III 相試験では組織型が割付調整因子に採用されている。また、後治療として使用される可能性が高い EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (Gefitinib および Erlotinib) に関しては、腺癌、非喫煙者、女性などがいわゆるレスポンドアの予測因子とされているが、このうち腺癌と非腺癌の区別は最も強い効果予測因子であると考えられている。

4. 薬剤情報

1. Docetaxel (ドセタキセル)

商品名：タキソテル注 20mg, 50mg (サノフィ・アベンティス株式会社)

詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

2. Paclitaxel (パクリタキセル)

商品名：タキソール注射液 30mg, 100mg (ブリストル・マイヤーズ株式会社)

パクリタキセル注 30mg/5mL 「NK」, 100mg/16.7mL 「NK」 (日本化薬株式会社)

詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

3. Gemcitabine (ゲムシタビン)

商品名：ジェムザール注射用 200mg, 1g (日本イーライリリー株式会社)

詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

4. Irinotecan (イリノテカン)

商品名：カンプト注 40mg, 100mg (株式会社ヤクルト本社)

トポテシン注 (第一三共株式会社)

詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

5. Carboplatin (カルボプラチン)

商品名：パラプラチン注射液 50mg, 150mg, 450mg (ブリストル・マイヤーズ株式会社)

カルボメルク注射液 1% (50mg), 1% (150mg), 1% (450mg) (メルク製薬株式会社) など

詳細については薬剤添付文書を参照のこと。

5. 本試験で用いる基準・定義

5.1. 病期分類基準

病期分類 (Staging) には TNM 分類第 6 版³⁰ (2002, UICC) による以下の定義を用いる。

T - 原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の存在が判定できない、あるいは画像上または気管支鏡的には観察できないが、喀痰または気管支洗浄液中に悪性細胞が存在する
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 上皮内癌
- T1 腫瘍の最大径が 3cm 以下で、肺組織または臓側胸膜に囲まれており、気管支鏡的に癌浸潤が葉気管支より中枢に及ばないもの (すなわち主気管支に及んでいない) ^{【註1】}
- T2 腫瘍の大きさまたは伸展度が以下のいずれかであるもの：
- 最大径が 3cm をこえるもの
 - 主気管支に浸潤が及ぶが、腫瘍の中枢側が気管支分岐部より 2cm 以上離れているもの
 - 臓側胸膜に浸潤のあるもの
 - 肺門に及ぶ無気肺あるいは閉塞性肺炎があるが一側肺全体に及ばないもの
- T3 大きさと無関係に隣接臓器、すなわち胸壁 (superior sulcus tumor を含む)、横隔膜、縦隔胸膜、壁側心膜のいずれかに直接浸潤する腫瘍；または腫瘍が気管分岐部から 2 cm 未満に及ぶ ^{【註2】} が、気管分岐部に浸潤のないもの；または無気肺あるいは閉塞性肺炎が一側肺全体に及ぶもの
- T4 大きさと無関係に縦隔、心臓、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部に浸潤の及ぶ腫瘍；同一肺葉内に存在する腫瘍結節；悪性胸水を伴う腫瘍 ^{【註2】}

【註1】 大きさと無関係に浸潤が気管支壁内に限局している表層浸潤型の腫瘍がときにあり、その場合進展が主気管支に及ぶものでも T1 とする。

【註2】 肺癌と関係のある胸水の多くは腫瘍によるものである。しかし、まれには複数回の細胞病理学的検査が陰性で、かつ胸水が非血性で非滲出性の場合がある。このような条件が満たされ、臨床的に胸水が腫瘍と関係ないと判断される場合は、胸水を病期判定の要素から除外し、患者を T1、T2 または T3 と分類する。

N-所属リンパ節

- NX 所属リンパ節が判定できない
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 同側気管支周囲および/または同側肺門リンパ節および肺内リンパ節転移で、原発腫瘍の直接浸潤を含む
- N2 同側縦隔リンパ節転移および/または気管分岐部リンパ節転移
- N3 対側縦隔、対側肺門、同側または対側斜角筋前、または鎖骨上窩リンパ節転移

M-遠隔転移

- MX 遠隔転移が判定できない
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移がある。ただし、(同側または対側の)他肺葉に存在する腫瘍結節も含まれる

病期分類

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IB 期	T2	N0	M0
IIA 期	T1	N1	M0
IIB 期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB 期	T は関係なし	N3	M0
	T4	N は関係なし	M0
IV 期	T は関係なし	N は関係なし	M1

5.2. 進行非小細胞肺癌

本試験で対象となる進行非小細胞肺癌は、5.1にもとづいて臨床病期 IIIA, IIIB, IV 期のいずれかと診断され、IIIA・IIIB 期の場合は根治的放射線療法の対象とならない症例である。根治的放射線治療の適応とならない症例とは、次の 1)~3)のいずれかが該当する症例とする：

- 1) 予想される胸部放射線照射野が一側肺の 1/2 をこえる症例
- 2) 悪性胸水 (胸膜播種を含む) または心嚢水が貯留している症例
- 3) 対側肺門リンパ節転移のある症例

5.3. 前治療

本試験の対象となる「前治療歴」とは、1 または 2 レジメンの化学療法歴（ただし Gefitinib 単剤または Erlotinib 単剤による治療は除く）で、うち 1 レジメンが CBDCA または CDDP を含む化学療法であることを必須とする。この 1 レジメンのプラチナ化学療法に対して PD 以外の抗腫瘍効果が確認されたが、後に腫瘍の増悪を認めた症例を対象とする。なお、過去にプラチナ製剤を含む術前または術後の補助化学療法が施行された症例は本試験の対象外とする。

5.4. Performance Status (ECOG 基準)

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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する

6. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない症例を本研究の登録適格例とする。

6.1. 適格規準（組み入れ基準）

- 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 (5.2 参照)、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
 - ・ 術前または術後の補助化学療法 (術後 UFT など) は 1 レジメンに数えない
 - ・ Gefitinib 単剤・Erlotinib 単剤による前治療は 1 レジメンに数えない
- 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^[註]、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 (その他の補助化学療法は可)
- ECOG Performance Status が 0 または 1 である (5.4 参照)
- 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
- 下記の条件を満たす各種臓器機能が保持されている。すべての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる (登録日の 2 週前の同じ曜日の検査は許容する)
 - WBC \geq 4,000 /mm³
 - Neu \geq 2,000 /mm³
 - Hb \geq 9.5 g/dl
 - Plt \geq 100,000 /mm³
 - AST \leq 100 IU/L
 - ALT \leq 100 IU/L
 - T-Bil \leq 1.5 mg/dL
 - Cre \leq 1.2 mg/dL
 - SpO₂ \geq 90% (room air)
- 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

【註】 CBDCA または CDDP を含む治療を 2 レジメン施行されていた場合は不適格とする。

6.2. 除外規準

- 活動性の重複癌（同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する。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）もしくは粘膜内癌相当の病変はこれに含めない
- 持続的な排液を必要とする胸水・腹水・心嚢水の貯留を有する
- 症状のある脳転移を有する（脳転移症状が局所治療でコントロールされている症例は登録可）
- 日常生活に支障をきたす重症の上大静脈症候群を有する（ごく軽度の浮腫のみを呈するような上大静脈症候群は許容する）
- コントロール不良の高血圧を有する
- インスリンの継続的治療を必要とする糖尿病を有する
- 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有するか、または不安定狭心症を有する
- 活動性の細菌感染症または真菌感染症を有する
- 胸部単純 X 線で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する
- ステロイド剤の継続的な投与を受けている
- 精神病または精神症状を合併しており、本試験への参加が困難と判断される
- 妊娠中・妊娠の可能性があり、または授乳中の女性

7. 登録方法・割付

7.1. 登録の手順

症例登録は CSECR データセンターにおける中央登録制とする。担当医は、対象患者が適格条件をすべて満たし、かつ除外条件のいずれにも該当しないことを確認して、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに登録適格性確認票を FAX 送信する。データセンターは適格性を確認して割付を実施した後、症例登録番号、治療群、薬剤投与量を明記した「登録結果通知」を発行する。登録日より 1 週以内（同一曜日は可）に試験治療を開始する。

この部分の記載は CSECR の指示を仰ぐ必要

<患者登録に関する連絡先>

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 : csecr@nho.hosp.go.jp

<患者選択基準に関する問い合わせ先>

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

7.2. 登録に際しての注意事項

- プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない
- 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない
- データセンターで適格性が確認された後に、症例登録番号が発行される
- 登録結果通知は保管すること
- 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること

7.3. 割付方法

治療群は登録時に A 群（単剤群）または B 群（プラチナ併用群）にランダムに割付けられる。ランダム割付に際しては、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）を用いる。割付方法の具体的な手順は試験参加施設に通達されない。

8. 治療計画と治療変更基準

8.1. 使用薬剤

以下の 4 剤のなかから、前治療で一度も使用されていない薬剤を選択する。A 群（単剤群）に割付けられた場合は単剤で、B 群（プラチナ併用群）では Carboplatin (CBDCA) を併用して化学療法を行う。

- Docetaxel (DOC)
- Paclitaxel (PAC)
- Gemcitabine (GEM)
- Irinotecan (CPT-11)

➤ Docetaxel 投与上の注意

以下の薬剤は P450-CYP3A4 を阻害または Docetaxel との競合により Docetaxel の代謝が阻害され、その結果として Docetaxel の血中濃度が上昇して副作用が増強する恐れがあるため、併用する場合は慎重に投与すること：

マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、シクロスポリン、アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等）、テルフェナジン、ミダゾラム

➤ Paclitaxel 投与上の注意

以下の薬剤は P450CYP2C8, CYP3A4 などを阻害し、Paclitaxel 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：

マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、キニジン、ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、シクロスポリン、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）、フェナセチン、ベラパミル、テルフェナジン、アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等等）、ミダゾラム、ビタミンA、塩酸ジフェンヒドラミン錠

➤ Irinotecan 投与上の注意

以下の薬剤は併用禁忌である（併用により骨髄機能抑制・下痢等の副作用が増強）：

硫酸アタザナビル

以下の薬剤は骨髄機能抑制，下痢等の副作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は慎重に投与すること：

【CYP3A4 阻害剤】アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール，フルコナゾール，イトラコナゾール，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，クラリスロマイシン等），リトナビル，塩酸ジルチアゼム，ニフェジピン等，グレープフルーツジュース

以下の薬剤・製品は Irinotecan の作用が減弱するおそれがあるため，投与期間中は併用を避けることが望ましい：

【CYP3A4 誘導剤】フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，フェノバルビタール等，セントジョーンズ・ワート含有製品 (St John's Wort : セイヨウオトギリソウ)

➤ Carboplatin 投与上の注意

Carboplatin 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

8.2. プロトコール治療

- 割付けられたレジメンを 3 週 1 コース として治療を施行し，8.4 の「治療中止規準」に該当しない限り，プロトコール治療を継続する。コース数に上限は規定しない
- 登録日から 1 週間以内（同一曜日は可）に割付けられた治療法を開始する。1 週間以内に開始できなかった場合は，その理由をカルテおよび症例報告書に記載すること
- 治療は入院治療・外来治療の別は問わない。また，患者や施設の事情で入院治療・外来治療が変更されてもよい
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任で行うこと
- 治療開始後の体重変動については，治療前の体重に比して ± 5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが， ± 5 kg を超える体重変動が生じた場合は体表面積を再計算して薬剤投与量を再決定する

8.2.1. A 群 (単剤療法) の投与量と投与方法

DOC	30mg/m ² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し, 60 分以上かけて点滴静脈内投与を行う
PAC	投与前 30 分前までにデキサメサゾン 20mg, H2 ブロッカー, ジフェンヒドラミン 50mg 内服での前処置を行ったうえで 100mg/m ² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し, 180 分以上かけて点滴静脈内投与を行う
GEM	1,000mg/m ² を生理食塩液 100ml に希釈し, 60 分以上かけて点滴静脈内投与を行う
CPT-11	60mg/m ² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し, 90 分以上かけて点滴静脈内投与を行う

A 群の投与スケジュール:

第 1, 8 日目に上記用量を投与し, 21 日を 1 コースとして投与を行う. 8.4 の「治療中止規準」に該当しない限り, 治療を継続する. コース数に上限は規定しない

	1 コース			2 コース			3 コース			4 コース			...
Day	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	...
DOC (30 mg/m ²)													
GEM (1,000 mg/m ²)													
CPT-11 (60 mg/m ²)	○	○	-	○	○	-	○	○	-	○	○	-	...
PAC (100 mg/m ²)													

- 体表面積から計算された投与量は, DOC, PAC, CPT-11 は 5 mg/body 単位で, GEM は 50 mg/body 単位で切り捨てて決定する.
- Paclitaxel による過敏症の予防目的の前投薬は必須とする. 投与前にはリン酸デキサメサゾンナトリウム (デカドロン®, オルガドロン®など), 塩酸ジフェンヒドラミン錠 (レスタミン®など), 塩酸ラニチジン注射液 (ザンタック®など) 又は注射用ファモチジン (ガスター®など) の 3 剤の投与を行う

8.2.2. B 群 (プラチナ併用療法) の投与量と投与方法

DOC	25mg/m ² を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し、60分以上かけて点滴静脈内投与を行う
PAC	投与前 30 分前までにデキサメサゾン 20mg, H2 ブロッカー, ジフェンヒドラミン 50mg 内服での前処置を行ったうえで 80mg/m ² を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し、180分以上かけて点滴静脈内投与を行う
GEM	800mg/m ² を生理食塩液 100ml に希釈し、60分以上かけて点滴静脈内投与を行う。
CPT-11	50mg/m ² を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液 250-500ml に希釈し、90分以上かけて点滴静脈内投与を行う
CBDCA	投与量は Calvert の式 ^[註] より AUC 2 min.mg/ml で算出する (CBDCA の 1 回投与量上限は 1000mg とする)。CBDCA は新規抗癌剤投与終了直後より、250mL の生理食塩水又は 5%ブドウ糖液に混和して 1 時間で投与する

【註】 Calvert 式: CBDCA の投与量 (mg/body) = AUC x [Ccr (mL/min) + 25]

Cockcroft-Gaut 式: Ccr (mL/min) = [(140-年齢) x 体重 (kg)] ÷ (血清 Cre (mg/dL) x 72)

女性の場合は計算された Ccr に 0.85 を掛ける

B 群の投与スケジュール:

第 1, 8 日目に上記用量を投与し、21 日を 1 コースとして投与を行う。8.4 の「治療中止規準」に該当しない限り、治療を継続する。コース数に上限は規定しない

	1 コース			2 コース			3 コース			4 コース			...
	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	...
DOC (30 mg/m ²)													
GEM (1000 mg/m ²)	○	○	-	○	○	-	○	○	-	○	○	-	...
CPT-11 (60 mg/m ²)													
PAC (100 mg/m ²)													
CBDCA (AUC=2)	○	○	-	○	○	-	○	○	-	○	○	-	...

- 体表面積から計算された投与量は、DOC, PAC, CPT-11 は 5 mg/body 単位で、GEM は 50 mg/body 単位で切り捨てて決定する
- Paclitaxel による過敏症の予防目的の前投薬は必須とする。投与前にはリン酸デキサメサゾンナトリウム (デカドロン®, オルガドロン®など)、塩酸ジフェンヒドラミン錠 (レスタミン®など)、塩酸ラニチジン注射液 (ザンタック®など) 又は注射用ファモチジン (ガスター®など) の 3 剤の投与を行う

8.3. 治療変更基準

8.3.1. コース開始基準（両群共通）

各コースの投与は、投与開始日の前日または当日の検査および診察により下記の投与基準を全て満たした場合に限り施行される（第 2 コースから適用）。基準をいずれか一つでも満たしていない場合は投与を休止し、検査値および症状が下記基準に回復するのを待って投与を開始する。コース開始が延期された場合は延期された開始日をそのコースの day 1 とし、以降のスケジュールはこれに従う。

投与開始予定日より 21 日を越えても下記基準を満たさない場合は、当該症例のプロトコール治療は中止とする。

第 2 コース以降の開始基準

項目	基準
Performance Status	0~2
白血球数	3,000 /mm ³ 以上
好中球数	1,500 /mm ³ 以上
血小板数	100,000 /mm ³ 以上
感染	感染を伴う 38°C 以上の発熱がない
AST, ALT	ともに 100 IU/L 以下
クレアチニン	1.2 mg/dL 以下
肺臓炎/肺浸潤	Grade 1* 以下
下痢	Grade 1** 以下
その他の自他覚所見および一般臨床所見 (低 Na 血症は除く)	Grade 2 以下

* Grade 1=症状がなく、画像所見のみ

** Grade 1=ベースラインと比べて<4 回/日の排便回数増加

8.3.2. コース内のスキップ基準 (day 8 の投与基準; 両群共通)

各コースにおける day 8 の投与は、投与開始日の前日または当日の検査および診察により下記基準を全て満たした場合に限り施行される。

基準をいずれか一つでも満たさない場合は day 8 の投与はスキップし、8.3.1 の次コース開始基準を満たしたことを確認した上で次コース投与を行う。

Day 8 の投与基準

項目	基準
Performance Status	0~2
白血球数	2,000 /mm ³ 以上
好中球数	1,200 /mm ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 以上
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
AST, ALT	ともに 100 IU/L 以下
クレアチニン	1.2 mg/dL 以下
肺臓炎/肺浸潤	Grade 1* 以下
下痢	Grade 1** 以下
その他の自他覚所見および一般臨床所見 (低 Na 血症は除く)	Grade 2 以下

* Grade 1=症状がなく、画像所見のみ

** Grade 1=ベースラインと比べて<4 回/日の排便回数増加

8.3.3. 減量規定

- コース途中での減量はおこなわない。
- 前コースにおいて下表の毒性が認められた場合、当該コースでの投与量は下記基準に従って減量する。1度減量した後の再増量は行わない。減量は1回まで許容され、2回目の減量が必要となった場合は当該症例のプロトコール治療は中止する。
- Grade 4 の非血液学的毒性（低 Na 血症は除く）が生じた場合は即プロトコール治療中止とする（間質性肺炎は Grade 2 以上で中止）。

投与量変更基準 A 群（単剤療法）

前コースの毒性	DOC (mg/m ²)	PAC (mg/m ²)	GEM (mg/m ²)	CPT-11 (mg/m ²)
白血球数 1,000 /mm ³ 未満	30→25	100→80	1,000→800	60→50
血小板数 25,000 /mm ³ 未満	30→25	100→80	1,000→800	60→50
Grade 3 の発熱性好中球減少	30→25	100→80	1,000→800	60→50
クレアチニン 2.0 mg/dL 以上	変更なし	変更なし	1,000→800	60→50
Grade 2 の下痢	変更なし	変更なし	変更なし	60→50
Grade 2 の神経障害, 筋肉痛・関節痛	30→25	100→80	変更なし	変更なし
Grade 3 の非血液毒性	30→25	100→80	1,000→800	60→50

投与量変更基準 B 群（プラチナ併用療法）

前コースの毒性	DOC (mg/m ²)	PAC (mg/m ²)	GEM (mg/m ²)	CPT-11 (mg/m ²)	CBDCA (AUC)
白血球数 1,000 /mm ³ 未満	25→20	80→65	800→650	50→45	2→1.5
血小板数 25,000 /mm ³ 未満	25→20	80→65	800→650	50→45	2→1.5
Grade 3 の発熱性好中球減少	25→20	80→65	800→650	50→45	2→1.5
クレアチニン 2.0 mg/dL 以上	変更なし	変更なし	800→650	50→45	2→1.5
Grade 2 の下痢	変更なし	変更なし	変更なし	50→45	2→1.5
Grade 2 の神経障害, 筋肉痛・関節痛	25→20	80→65	変更なし	変更なし	2→1.5
Grade 3 の非血液毒性	25→20	80→65	800→650	50→45	2→1.5

8.3.4. 治療変更に関する問い合わせ先

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

8.4. 治療中止規準

以下のいずれかに該当しない限り、最低 4 コース治療を継続する。コース数に上限は規定しない。

- ① 原病の増悪 (PD) が認められた場合
- ② 4 コース終了時点以降で総合効果が SD となり、かつ担当医が治療効果なしと判断して治療中止の必要性を認めた場合 (原則的に SD の場合は治療継続とする)
- ③ 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ・ Grade 4 以上の非血液毒性が認められた場合 (低 Na 血症は除く; 非血液毒性は NCI-CTCAE 「血液/骨髄」区分以外の有害事象を指す)
 - ・ Grade 2 以上の間質性肺炎が認められた場合
 - ・ 次コース開始が開始予定日より 14 日間以上遅延した場合
 - ・ 2 回目の減量が必要になった場合 (1 度減量したにも関わらず、再度減量基準 8.3.3 に抵触した場合)
 - ・ 連続 3 回の day 8 のスキップを要した場合
 - ・ 治療変更規準以外の有害事象により担当医が治療中止の必要性を認めた場合
- ④ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ⑤ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合 (転居等)
- ⑥ プロトコール治療中の死亡 (他の理由でプロトコール治療中止と判断する以前の死亡)
- ⑦ その他、登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコール治療が開始できない)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合

なお「プロトコール治療中止日」は、⑥に該当する場合は死亡日を、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日と定義する。

8.5. 併用療法・支持療法

8.5.1. 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。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

① G-CSF

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防的投与は行わない

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた時点 好中球 $500/\text{mm}^3$ が観察された時点 前コースで好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた場合や好中球 $500/\text{mm}^3$ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 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：$50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注。皮下投与困難時は、$100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈内投与 ナルトグラスチム：$1\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注。皮下投与困難時は、$2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与 レノグラスチム：$2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注。皮下投与困難時は、$5\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈内投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する 好中球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本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、本剤の中止、減量を検討する

② 発熱性好中球減少

好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満で 38°C 以上の発熱を併発した場合、G-CSF の投与とともに、適切と思われる抗生物質を投与する

③ 貧血

Grade 3 以上 ($\text{Hb} < 8.0 \text{ g/dL}$) の場合、担当医の判断で赤血球輸血を行う

④ 血小板減少

血小板数が $20,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、または $20,000/\text{mm}^3$ でも出血傾向が認められる場合、担当医の判断で血小板輸血を行う

⑤ 悪心・嘔吐

必要に応じて制吐剤（ 5-HT_3 受容体拮抗剤、メトクロラミド、ステロイド等）を用いる。2 コース目以降で、悪心・嘔吐が強く発現すると予測される場合には、予防的投与を行ってもよい

⑥ 食欲不振

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

⑦ 間質性肺炎

酸素投与を行うとともに、急速な増悪に対してはステロイドの大量投与（メチルプレドニゾン 1 g/日×3日間など）を考慮すること

⑧ 浮腫

必要に応じて利尿剤を投与する。デカドロン 8 mg の前投薬が推奨される

8.5.2. 許容される併用療法・支持療法

- 無症候性脳転移巣に対する定位脳放射線療法（ガンマナイフ治療等）は単発転移、多発転移のいずれに対しても併用してよい
- 骨転移に対する除痛目的の放射線照射。ただし、照射野に肺野が含まれないこと。また、原則として照射線量は 30 Gy までとする

8.5.3. 許容されない併用療法・支持療法

投与期間中は、癌に対する治療を目的とした試験治療以外の化学療法、ホルモン療法、BRM 療法（G-CSF は除く）、放射線療法、手術療法、免疫療法、温熱療法、のいずれも禁止する。試験薬も許容されない。

8.6. 後治療

- プロトコール治療中止後の治療の治療は規定しないが、プラチナ製剤の再投与は行わないことが望ましい。
- プロトコール中止基準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、何らかの理由で後治療として「同じレジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコール治療中止→後治療」ではなく、「中止基準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

9. 評価項目・検査スケジュール

9.1. 登録前（治療前）の評価項目

－ 患者背景

登録前 14 日以内に以下について調査する

- 1) 生年月日, 年齢, 性別, PS (ECOG 基準), 既往歴, 合併症, 喫煙歴
- 2) 身長, 体重, 体表面積(身長と体重より体表面積表を用いて算出)
- 3) 病理診断名, 登録時の TNM 分類と臨床病期, 転移巣
- 4) 前化学療法歴(治療レジメン, 投与開始日, 最終投与日, 抗腫瘍効果, 増悪日)
- 5) その他の前治療歴(分子標的薬治療, 手術, 放射線治療)

－ 病期診断 (Staging) のための検査

登録時の TNM 分類 (staging) を以下により実施する. 測定可能病変の画像データは出来る限り登録前 14 日以内のものが望ましい

- 6) 胸部 X-P (登録前 14 日以内に行う)
- 7) 頭部 MRI または CT (登録前 28 日以内に行う. 頭部 MRI を原則とする)
- 8) 胸部 CT (上腹部を含む) (登録前 28 日以内に行う)

－ 臨床検査項目

登録前 14 日以内に行う

- 9) 血液検査: 白血球数, 好中球数, 血小板数, ヘモグロビン
- 10) 生化学検査: Alb, Alp, LDH, AST, ALT, T-Bil, BUN, Cre, Na, K, Ca, CRP
- 11) 腫瘍マーカー: CEA, CYFRA
- 12) 安静時 12 誘導心電図
- 13) SpO₂

－ 自覚症状

悪心, 嘔吐, 食欲不振, 下痢, 便秘, 粘膜炎/口内炎, 発熱性好中球減少, Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染, Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染, 疲労, 発熱 (Grade 3 以上の好中球減少なし), 肺臓炎/肺浸潤, 呼吸困難, 脱毛, 皮疹, 神経障害 (感覚性), 神経障害 (運動性), 疼痛, 浮腫

9.2. 観察期間中の安全性評価項目

投与開始日を起算日として、最終プロトコール治療日の 4 週間後までを観察期間とする。ただし、観察期間中にプロトコール治療中止となり後治療が行われた場合は、後治療開始日で評価を終了する。観察期間中は以下の規定に従って安全性の評価を行う。

9.2.1. 1 週に 1 回評価する安全性評価項目

原則として 1 週に 1 回、以下の検査を実施する

- 血算：白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン
- 血液生化学：Alb, Alp, LDH, AST, ALT, T-Bil, BUN, Cre, Na, K, Ca
- 自覚症状：悪心，嘔吐，食欲不振，下痢，便秘，粘膜炎/口内炎，発熱性好中球減少，Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染，Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染，疲労，発熱 (Grade 3 以上の好中球減少なし)，肺臓炎/肺浸潤，呼吸困難，脱毛，皮疹，神経障害 (感覚性)，神経障害 (運動性)，疼痛，浮腫

9.2.2. コース毎に評価する安全性評価項目

- 全身状態：体重，PS
- 血液生化学：CRP
- 胸部 X-P (肺臓炎/肺浸潤)

9.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

臨床症状が認められた際に行う検査項目を示す

- 呼吸困難 (息切れ) の出現時：動脈血液ガス
- 動悸・不整脈出現時：心電図

9.3. 観察期間中の有効性評価

投与開始日を起算日として、最終プロトコール治療日の 4 週間後までを観察期間とする。ただし、プロトコール治療中止となり後治療が行われた場合は、後治療開始日で評価を終了する。観察期間中は以下の規定に従って有効性の評価を行う。