

9.3.1. 2コース毎に評価する有効性評価項目

原則として2コース毎に以下の検査を実施する。

- 胸部 CT (上腹部を含む) . 全例について行なう
- 頭部 CT または MRI (登録前検査で病変が見られた場合のみ)
- 直接測定 (メジャーをいれて写真で記録する. 登録前検査で測定可能病変が見られた場合のみ)
- 胸部 X-P (安全性評価のために施行するものと兼ねる)

9.3.2. 3ヶ月後の実施を必須条件とする有効性評価項目

Restaging を目的として、登録日を起算日 (day 1) として、3ヶ月後 (day 90) ^{【註1】} に以下の2検査を全例 ^{【註2】} に実施することを義務付ける (治療開始時にこれらの検査を予約しておくこと)

- 胸部 CT (上腹部を含む)
- 頭部 CT または MRI

【註1】許容範囲は±7日とする。すなわち、day 83~day 97 までを許容する。それ以前または以後の検査はプロトコール違反 (protocol violation) と扱う。

【註2】ただし、3ヶ月時点より前に増悪日が特定できる画像検査所見がある場合は省略してよい。また、3ヶ月以内の治療中止は、12.1.3 にしたがって PD または NE と評価する。

9.4. スタディーカーレンダー

| コース | 治療前 | | | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | | 3ヶ月後 (Day90) | 治療継続中 | | | 治療 中止時 | 経過 観察 |
|---------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|-----------------|-------|---|---|-----------|-----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | ... | | ... | | | | |
| 全身状態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 理学所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PS, 体重 | ○ | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血算 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液生化学 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 腫瘍マーカー (GEA/CYFRA) | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SpO ₂ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射線検査 (効果判定) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胸部 X-P | ○ | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胸部 CT | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ ^{*1} |
| 頭部 CT/MRI | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ ^{*1} |
| 安全性評価 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚および他覚症状チェック | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 記録用紙提出 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 登録適格性確認票 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療前報告 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療経過記録 (中間報告) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 抗腫瘍効果 (中間報告) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 有害事象・検査/臨床症状 (中間報告) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 治療中止報告 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 有害事象・検査/臨床症状 (最終報告) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 追跡調査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |

*1 許容範囲は±7日 (Day83~Day97)とする。3ヶ月時点より前に増悪日がある場合は省略してよい。

*2 治療中止時検査が行われることが望ましい

△ 病巣が認められる症例のみ

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と報告期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form; CRF) と報告期限は以下の通り。

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1) 登録適格性確認票..... | 登録時 |
| 2) 治療前報告..... | 登録後 2 週間以内 |
| 3) 治療経過記録(中間報告) | 4 コース終了から 2 週間以内 |
| 4) 抗腫瘍効果(中間報告) | 4 コース終了から 2 週間以内 |
| 5) 有害事象・検査(中間報告) | 4 コース終了から 2 週間以内 |
| 6) 有害事象・臨床症状(中間報告) | 4 コース終了から 2 週間以内 |
| 7) 治療中止報告..... | プロトコール治療中止後 2 週間以内 |
| 8) 有害事象・検査(最終報告) | プロトコール治療中止後 2 週間以内 |
| 9) 有害事象・臨床症状(最終報告) | プロトコール治療中止後 2 週間以内 |
| 10) 追跡調査用紙..... | 追跡調査依頼書に記載された期限内に |

10.2. 記録用紙の提出方法

この部分の記載は CSECR の指示を仰ぐ必要

11. 有害事象の評価と報告

11.1. 薬物有害反応の評価

- 有害事象の評価には NCI-CTCAE v3.0 (日本語訳 JCOG/JSCO 版³¹) を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものを grading する。
- 9.2.1 で規定された毒性項目については、治療期間中に生じた最悪 Grade とその発現日を、該当する記録用紙 (CRF) に記載する。それ以外の毒性については Grade 3 以上が観察された場合のみ CRF の自由記入欄に毒性項目と最悪 Grade およびその発現日を記載する。記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。

11.2. 報告義務のある有害事象

11.2.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる：

① 試験期間中もしくは最終投与日から30日以内のすべての死亡

プロコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡。試験治療との因果関係の有無は問わない。試験治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる（「30日」とは、最終投与日を day 0 とし、その翌日から数えて30日と定義）。

② 予期されない Grade 4 の非血液毒性 (NCI-CTCAE における血液/骨髄区分以外の有害事象)

DOC, PAC, GEM, CPT-11, CBDCA のうち使用した薬剤の添付文書に記載されていない Grade 4 相当の非血液毒性。プロコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とする。最終プロトコール治療日から31日以降のものは、プロトコール治療との因果関係ありと判断されるものを急送報告の対象とする。

11.2.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる：

- ① 最終プロトコール治療日から31日以降で試験治療との因果関係が否定できない死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

- ② 予期されるGrade 4の非血液毒性 (NCI-CTCAEにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)
DOC, PAC, GEM, CPT-11, CBDCAのうち使用した薬剤の添付文書に記載されているGrade 4相当の非血液毒性。あらかじめ予期されていても重篤な非血液毒性がGrade 4で発現した場合が該当する。
- ③ 予期されないGrade 2, Grade 3の有害事象
DOC, PAC, GEM, CPT-11, CBDCAのうち使用した薬剤の添付文書に記載されていない Grade 2~3 相当の有害事象。
- ④ 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群, 二次がん等。
- ⑤ その他の重大な医学的事象
上記のいずれにも該当しないが, 研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.3. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.3.1. 急送報告

急送報告の対象となる 11.2 の有害事象が発生した場合, 担当医はすみやかに所属施設の研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は, 担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「有害事象報告書 (急送 1 次, 72 時間以内)」に所定事項を記入し, 研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2次報告

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し, より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を別紙として作成し, 有害事象発生を知ってから 7 日以内に両者を研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため, 有害事象報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告

2 次報告の時点で「有害事象報告書」に未記入部分があれば, 施設研究責任者は未記入部分をすべて記入

し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付する。

11.3.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。

11.4. 研究代表者/研究事務局の責務

11.4.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者と協議の上、報告内容の緊急性・重要性・影響の程度などを判断して必要に応じ登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや参加施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可とするが、追って速やかに文書（FAX/郵送/Email）連絡も行う。

11.4.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が「11.2 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果安全性評価委員会（委員長宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者としての見解および有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「有害事象報告書（急送 1 次、72 時間以内）」および「有害事象報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）等を含めた上で依頼すること。

11.4.3. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 増悪の定義 (3 ヶ月時点)

RECIST (日本語訳 JCOG 版³²) を参考に、測定可能病変を有する患者に対して、3 ヶ月時点 (Day 90) での増悪の判定を 12.1.3 に従って行う。測定可能病変を有さない場合には 3 ヶ月時点での増悪の判定を 12.1.4 に従って行う。

12.1.1. 測定可能病変の定義

以下の 1) または 2) のいずれかに該当する病変を測定可能病変 (measurable lesion) と定義する：

- 1) 10mm 以下のスライスの CT もしくは MRI にて長径 20mm 以上、または 5mm 以下のスライスの CT (spiral CT) や MRI にて長径 10mm 以上
- 2) 胸部単純 X 線写真にて長径 20mm 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)

12.1.2. 測定不能病変の定義

- 3) 上記の 1), 2) 以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。ただし、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
 - ・ 髄膜病変
 - ・ 腹水
 - ・ 胸水・心膜液
 - ・ 皮膚/肺リンパ管症
 - ・ 画像診断により確認できない腹部腫瘤
 - ・ 嚢胞性病変
- 4) 非標的病変とするリンパ節が複数ある場合は、肺門リンパ節、あるいは縦隔リンパ節としてまとめて評価する

12.1.3. 測定可能病変を有する症例の増悪の評価

- 登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下、長径) の大きい順に 5 つまでを選択して標的病変 (Target lesion) とする。
- 標的病変として選択されなかった測定可能病変およびすべての測定不能病変は、非標的病変 (non-target lesion) とする。

登録日を起算日とした 3 ヶ月後 (Day 90) の時点で、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で行う。以下の 3 条件のどれか 1 つでも満たした場合、「3 ヶ月時点で増悪」と判定する。登録日から 3 ヶ月以内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 と定義し、また 3 ヶ月以内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評価不能 NE とする。

①標的病変における増悪

登録日を起算日とした 3 ヶ月後の時点での長径和が、治療開始前に記録された長径和と比べて 20% 以上増大した場合。

②非標的病変における増悪

登録日を起算日とした 3 ヶ月後の時点で、(治療開始前に記録された)非標的病変が臨床的に明らかな増大を認めた場合。ただし腫瘍マーカーによる判定は含めない。

③新病変の出現による増悪

登録時の検査で認められない腫瘍性病変が新たに出現した場合。骨転移の新病変出現も含む。

12.1.4. 測定可能病変を有さない症例の増悪の評価

登録日を起算日とした 3 ヶ月後 (Day 90) の時点で、非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行う。以下の 2 条件のどちらか 1 つでも満たした場合、「3 ヶ月時点で増悪」と判定する。登録日から 3 ヶ月以内の明らかな病状の増悪や死亡により、判定ができなかった場合は PD と定義し、また 3 ヶ月以内の毒性中止や患者拒否による中止により判定ができなかった場合は評価不能 NE とする。

①非標的病変における増悪

登録日を起算日とした 3 ヶ月後の時点で、(治療開始前に記録された)非標的病変が臨床的に明らかな増大を認めた場合。ただし腫瘍マーカーによる判定は含めない。

②新病変の出現による増悪

登録時の検査で認められない腫瘍性病変が新たに出現した場合。骨転移の新病変出現も含む。

12.2. エンドポイントの定義

12.2.1. 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日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

12.2.2. 無増悪生存割合 (3ヶ月時点)

登録日を起算日とした3ヶ月後の時点で増悪していない症例の割合を3ヶ月無増悪生存割合とする。「3ヶ月時点での増悪」の定義については、12.1で定めた通りとする。

12.2.3. 治療継続割合

プロトコール治療を 4コース以上継続できた症例の割合。

12.2.4. 有害事象の発生割合

下記の各有害事象について、NCI-CTCAE v3.0 (日本語訳 JCOG/JSCO 版) に基づいた全コース中の最悪グレードの頻度、および各グレードに属する症例の割合。

血液/骨髄：白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン

肝臓：AST, ALT, T-Bil

腎：BUN, Cre

代謝/検査：Alb, Alp, LDH, Na, K, Ca

消化管系：悪心，嘔吐，食欲不振，下痢，便秘，粘膜炎/口内炎

感染：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

全身症状：体重減少，PS，発熱 (Grade 3 以上の好中球減少なし)，疲労

皮膚症状：脱毛，皮疹

その他：肺臓炎/肺浸潤，呼吸困難，神経障害 (感覚性)，神経障害 (運動性)，疼痛，浮腫

13. 統計学的事項

13.1. 予定登録数の設定根拠

予定登録数は 400 例、登録期間は 3 年、追跡期間は最終症例の登録から 1 年とする。したがって、総研究期間は 4 年である。

13.1.1. 症例数の設定根拠

標準的な二次治療である新規抗癌剤単剤の 1 年生存割合（以下、1 生率）は、これまでの第 III 相および第 II 相試験の結果から 30%と仮定できる。しかし、これらの試験は標準的な一次治療であるプラチナ療法を受けた症例を対象に新規抗癌剤単剤の有効性をみたものであり、プラチナ療法で病勢コントロールができた (CR/PR/SD) 症例に加え、プラチナ抵抗性 (PD) の症例も含まれている。一方、本試験はプラチナ再投与の有効性を検証するもので、一次のプラチナ治療に抵抗性だった症例は対象外としている。一般にプラチナ抵抗性の有無は予後因子であると考えられており、実際、Docetaxel の二次治療での有用性を示した 2 つの第 III 相試験^{6,7}においてもプラチナ抵抗性の有無は割付調整因子に採用されていた。したがって、プラチナ抵抗性の症例は対象外としている本試験の対象集団での新規抗癌剤単剤の 1 生率は 30%より高くなることが予想される。一般にプラチナ抵抗性症例の割合は約 30%であり、その 1 生率は 20%弱と考えられるので、プラチナ抵抗性でない症例（70%を占める）の 1 生率は約 35%と計算することができる。したがって、本試験の標準治療群の 1 生率を 35%と予想した。一方、プラチナ再投与に関する過去の第 II 相試験の 1 生率は 40~50%という報告がなされていること (2.2.3 表 1)、またこれらの試験がプラチナ抵抗性の症例も含んでいることを考慮して、本試験の試験治療群における 1 生率を 47%と予想した。両群の生存時間分布に指数分布を仮定すると、これはハザード比 0.72 に相当する。これらの仮定、および有意水準 2.5%（片側）、検出力 85%のもとで「両群の全生存期間が等しい」という帰無仮説を棄却するために必要なイベント数は 331 例と計算される。登録 3 年、追跡 1 年、一定の集積率および no loss to follow-up のもとでは 1 群あたり 194 例の登録が必要となる。以上より、1 群 200 例、両群計 400 例を本試験における予定登録数とした。

13.2. 解析対象となる被験者の選択

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。取り扱いが特定できない症例が認められた場合には、データ固定前にデータセンター・研究代表者・研究事務局・統計解析担当者が協議を

行い、取り扱いを決定するものとする。

13.2.1. 有効性の解析対象集団

プロトコール治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。これを「最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)」と定義する。

13.2.2. 安全性の解析対象集団

プロトコール治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。登録後に不適格であると判明した症例も、プロトコール治療の少なくとも一部が施行されていれば解析対象に含める。

13.3. 中間解析と最終解析

13.3.1. 中間解析の目的

本試験では 1 回の中間解析を実施する。これは試験開始前に予想したよりも試験治療群の効果が劣っていると試験途中で強く予想できる場合に、試験を中止する（すなわち無効中止を行なう）目的で実施される。さらにその時点までの毒性情報を収集し、安全性を検討することも目的である。中間解析の結果は、効果安全性評価委員会による審議を受ける。

13.3.2. 中間解析の方法

ヒストリカルデータより標準治療群の無増悪生存期間中央値は約 2 ヶ月であり(*)、したがってその 3 ヶ月無増悪生存割合は 40%弱であると予想される。仮に 3 ヶ月時点において、試験治療群の無増悪生存割合が標準治療群のそれを上回っていなければ、全生存において期待している差（標準治療群の 1 生率:35%→試験治療群の 1 生率:47%）を達成できないことは明らかであると臨床的には考えられる。そこで、早期の無効中止を行なう目的で、試験治療群の 3 ヶ月無増悪生存割合の点推定値を標準治療群のそれと比較して、「試験治療群の点推定値 > 治療群の点推定値」を達成できなければ、試験治療群には期待された効果が得られる見込みがなく、無効中止に該当すると結論する。

これまでの NSCLC 二次治療の第 III 相試験の結果から、試験治療群が有効である場合でも、無増悪生存期間中央値の延長効果は約 1 ヶ月以内になると予測される。上記(*)より、試験治療群が有効である場合にはその無増悪生存期間中央値は約 3 ヶ月になる計算である。無増悪生存時間に指数分布を仮定すると 3 ヶ月無増悪生存割合はそれぞれ標準治療群で 35%、試験治療群で 50%となる。こ

のときに「試験治療群の点推定値>標準治療群の点推定値」を 95%の確率で達成するには、一群約 60 例（両群計 120 例）が必要となる。そこで、予定登録数の 30%にあたる 120 例の 3 ヶ月時点での増悪の有無が評価可能となった時点で、上記の基準にしたがって中間解析を行なうものとする。ちなみに試験治療群の 3 ヶ月無増悪生存割合が 45%であった場合でも、85%の確率で試験治療群を選択することが可能である。なお、この中間解析は無効中止を目的とした検討であるため、最終の主たる解析時（2 群の全生存曲線の Logrank 検定）に有意水準の調整は行わない。すなわち、最終解析時の有意水準は片側 2.5%とする。

本中間解析時には、併せて安全性を検討する目的で有害事象の集計を種類別・Grade 別に行なつて、両群を比較する。中間解析結果は「中間解析レポート」として、効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および試験内容の変更について審議を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、試験内容の変更の有無、結果公表の可否（無効中止の場合）等を勧告する。なお、中間解析実施に際して、登録の一時中断は行わないものとする。

13.3.3. 最終解析

最終症例の登録から 1 年後に一斉の転帰調査をおこない、全生存曲線を計算する。その他のすべてのすべてのエンドポイントに対してもデータを確定し、最終解析を行う。最終解析結果は統計解析担当者およびデータセンターにより「最終解析レポート」としてまとめられ、研究事務局、研究代表者、および研究主催に提出される。

13.4. 解析項目と方法

詳細は別途作成する統計解析計画書に記載する。

13.4.1. 解析対象集団の構成

登録症例数、治療開始症例数、登録後不適格判明症例数、FAS 集団での症例数を算出する。治療を開始しなかった症例および登録後不適格が判明した症例については理由別に集計する。

13.4.2. 患者背景情報

患者背景の情報について記述統計量を算出する。

13.4.3. 主要エンドポイント

全生存期間

追跡期間終了後の最終解析時に解析を行なう。本試験の主たる目的は「標準治療群である単剤療法に対し、試験治療群であるプラチナ併用療法が、全生存期間において有意に上回るかどうか（優越性）」を検証することである。両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、FAS 症例を対象に、施設以外の割付調整因子を用いた層別 Logrank 検定（有意水準片側 2.5%）により行う。試験治療群の全生存が標準治療群のそれを統計学的有意に上回った場合、（試験治療である）プラチナ併用療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合には、標準治療である単剤療法が引き続いて有用な治療法であると結論する。参考までに層別なしの Logrank 検定や試験実施計画書に適合した症例からなる集団（Per Protocol Set; PPS）を対象とした解析も実施する。

全生存曲線は Kaplan-Meier 法により推定し、生存割合の区間推定は Greenwood の公式を用いて計算する。また、治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて 2 群間のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子や、その他の偏りが見られた背景因子を共変量とした Cox モデルにより調整済みハザード比を算出する。

13.4.4. 副次エンドポイント

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・有害事象発生割合である。

3 ヶ月無再発生存割合

中間解析時および追跡期間終了後の最終解析時に解析を行なう。試験治療群と標準治療群の各々について、FAS 症例を分母、登録から 3 ヶ月時点で無増悪の定義（12.1 参照）を満たす患者数を分子とする割合を計算し（点推定）、さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する（区間推定）。試験治療群と標準治療群の 3 ヶ月無増悪生存割合を Fisher の直接検定により比較する。参考までに共変量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定や、PPS を対象にした解析も実施する。

治療継続割合

追跡期間終了後の最終解析時に解析を行なう。試験治療群と標準治療群の各々について、FAS 症例を分母、4 コース治療を継続できた患者数を分子とする割合を計算し（点推定）、さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する（区間推定）。試験治療群と標準治療群の治療継続割合を Fisher の直接検定により比較する。参考までに共変量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定や、PPS を対象にした解析も実施する。

有害事象の発生割合

中間解析時および追跡期間終了後の最終解析時に解析を行なう。安全性解析対象集団を対象に、試験治療群と標準治療群の各々について、有害事象の集計を行なう。種類別・グレード別に発現割合を計算し（点推定）、さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する（区間推定）。試験治療群とコントロール群の有害事象発生割合を Fisher の直接検定により比較する。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本研究に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表）にしたがって本研究を実施する。

14.2. インフォームド・コンセント

14.2.1. 同意説明文書による被験者への説明事項

登録にさきだって、担当医は患者本人に IRB 承認が得られた説明文書（付表）を患者本人に渡し、下記の項目について口頭で十分な説明を行う。また、患者に対し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こと。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること
一般臨床と臨床試験の違い。
- 3) 本試験のデザインと根拠（目的、必要性、登録数、ランダム化など）
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療の期間など。
- 5) プロトコル治療により期待される効果。
- 6) 予期される有害事象
合併症、治療関連死を含む有害事象とその頻度、およびそれらが生じた場合の対処法。
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 8) 代替治療法
現在の標準治療法の内容・効果・毒性について。
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 10) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。

11) 人権保護

氏名や個人情報 は 守秘されること。

12) データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること。

13) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、本試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、本試験について自由に質問できることを説明する。

14.2.2. 同意

被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。担当医は、署名された同意書の写しを患者本人に手渡す。同意文書の原本はカルテに保管する。

14.2.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、1. 登録時に発行される症例登録番号、2. 患者イニシャル、3. 生年月日、4. カルテ番号、を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

14.3. プロトコールの遵守

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において本研究実施計画書を遵守する。

15. 特記事項

15.1. 中央判定

病理中央診断や抗腫瘍効果の施設外判定はおこなわない。

15.2. 附随研究

本研究では計画されていない。

16. 研究組織

16.1. 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

16.2. 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

16.3. 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 / E-mail : tseto@nk-cc.go.jp

16.4. 参加施設

付表参照

16.5. 効果安全性評価委員会

研究期間中は効果安全性評価委員会による監視を受ける（構成は 2008 年 1 月現在）

| | | |
|-----|------|---------------------------|
| 委員長 | 中西洋一 | 九州大学医学部呼吸器内科 |
| 委員 | 岡村 純 | 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 |
| 委員 | 岡本 勇 | 近畿大学医学部腫瘍内科 |
| 委員 | 手良向聡 | 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 |

16.6. 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

Tel: 03-5712-5075 (内線 569) / Fax: 03-5712-5084 / E-mail: csecr@nho.hosp.go.jp

16.7. プロトコール作成

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

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

山中 竹春 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室

17. 研究結果の発表

最終解析の終了後、結果の如何に関わらず速やかに公表論文を英文誌に投稿する。プロトコールで規定された最終解析、または効果安全性評価委員会により中間解析の結果公表を指示された場合を除き、研究エンドポイントの解析結果に関わる発表は行わない。ただし、試験のエンドポイントの解析結果を含まない、試験の紹介目的の学会・論文（総説）発表はこれに該当しない。

研究結果の主たる公表論文の著者については、研究代表者、研究事務局、各参加施設の試験担当医師および統計解析担当者が協議の上、決定する。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うものとする。