

## 1 目的

既治療 IIIB/IV 期非小細胞肺癌を対象とし、エルロチニブ療法の優越性を標準治療であるドセタキセル療法とのランダム化比較にて評価する。

Primary endpoint : 無増悪生存期間

Secondary endpoints : 全生存期間、奏効割合、安全性評価項目、EGFR 遺伝子変異と生存、抗腫瘍効果および安全性との関連

## 2 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患：非小細胞肺癌

肺癌死亡は世界で年間 100 万人を超え、本邦においても悪性腫瘍による死亡数のうち 19.5% を占め、悪性腫瘍による死因の第一位である。2007 年の年間肺癌死亡数は約 66,000 人であり、その治療成績の改善が重要な課題である<sup>1</sup>。非小細胞肺癌は全肺癌の 80-85% を占めるが、そのうち 60-70% は手術や根治的放射線治療の適応とならない病期 IIIB/IV 期の症例である。これらの症例に対する初回治療の標準療法は白金抗癌剤を含む併用化学療法であるが、それによる生存期間中央値は 8-10 ヶ月に過ぎない。したがって、進行肺癌の治療成績をあげることで、すなわち化学療法の成績をあげることが非小細胞肺癌の治療成績の向上には不可欠である。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠：既治療 IIIB/IV 期非小細胞肺癌

IIIB/IV 期の進行非小細胞肺癌の標準的治療法は、白金製剤を用いた 2 種類の抗癌剤併用化学療法であるが、一次治療であるこれらの化学療法後にほとんどの症例は進行し、二次治療以降の化学療法が必要となる。

既治療 IIIB/IV 期非小細胞肺癌症例に対する 2 次化学療法としては複数の第 III 相比較試験の結果より、ドセタキセル単剤が標準的治療方法として確立されているが、それによる生存期間の中央値は 5.7-7.5 ヶ月程度であり best supportive care を 1-2 ヶ月上回るに過ぎない<sup>2,3</sup>。今後進行肺癌の治療成績を改善するためには、既治療進行非小細胞肺癌における二次治療以降の有効な治療法の確立が重要である。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブおよびエルロチニブは既治療進行非小細胞肺癌に対する有効性が示された薬剤であり、これらは極めて予後不良の本疾患における重要な治療選択肢となる。2004 年には EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKI 奏効の強い相関が明らかとなった。EGFR-TKI は腺癌、アジア人種、非喫煙者、女性に有効性が高い。報告された EGFR 遺伝子変異はこれらの臨床背景を有する患者に多いことが報告された<sup>4,5</sup>。日本人においては、EGFR-TKI の重篤な副作用として急性肺障害・間質性肺炎が従来の抗癌剤よりも高頻度で報告されている。その危険因子として間質性肺炎や塵肺等肺疾患の合併と既往、全身状態 (PS) 不良、喫煙歴、男性、等が報告されている。

本臨床試験は白金製剤を含んだ 1 ないし 2 レジメンによる既治療進行非小細胞肺癌を対象とするエルロチニブとドセタキセルの比較試験である。急性肺障害・間質性肺炎のリスクを軽減するために注意深く患者選択を行う。既存の間質性肺炎や塵肺は登録前の CT 撮影で除外し、PS 不良例、呼吸状態の悪い症例、胸部への放射線照射が必要な症例等、動脈血酸素飽和度の低い症例も除外して安全性を期する。

### 2.2. 対象に対する標準治療

#### 2.2.1. 非小細胞肺癌の標準治療

進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法において、プラチナ製剤を含む併用療法では best supportive care (BSC) と比較してわずかではあるが生存期間が延長し、死亡の危険度が 27% 低下 (ハザード比 0.73)、1 年生存割合が 10% 向上することがメタアナリシスによって示された<sup>6</sup>。もっとも多く使用されている化学療法レジメンは白金製剤 (シスプラチンまたはカルボプラチン) にゲムシタビン、ピノレルビン、ドセタキセルまたはパクリタキセルなど 1990 年以降に開発された新規抗癌剤を併用した化学療法である。有効性はいずれの組み合わせも同程度であり、奏効割合 30% 程度、無増悪生存期間中央値は 3-5 ヶ月、全生存期間中央値は 8-10 ヶ月と予後不良である<sup>7,8</sup>。

#### 2.2.2. 既治療 IIIB/IV 期非小細胞肺癌に対する治療成績



ドセタキセルは複数の無作為比較第 III 相試験の結果から既治療進行非小細胞肺癌に対する標準的治療法として確立された。Shepherd らは、ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>と 100mg/m<sup>2</sup>)と best supportive care を比較し、75mg/m<sup>2</sup>でのドセタキセルの奏効割合 7.1%、生存期間中央値(MST)7.5 ヶ月 (vs 4.6 ヶ月; p=0.01)、1 年生存率 37% (vs 11%; p=0.003) と報告した<sup>3</sup>。Fossella らは、ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>と 100mg/m<sup>2</sup>)とピノレルビン又はイホスファミドを比較しており、75mg/m<sup>2</sup>でのドセタキセルの奏効割合 6.7% (vs 0.8%)、MST5.7 ヶ月 (vs 5.6 ヶ月)、1 年生存率 32% (vs 19%) と報告した<sup>2</sup>。これらの結果からドセタキセルが非小細胞肺癌に対する二次化学療法として確立されたが、さらなる治療成績の改善が望まれる。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) ゲフィチニブは、急性肺障害・間質性肺炎の副作用を有するが既治療非小細胞肺癌に有効な分子標的治療薬である。本剤はプラチナ・タキサン無効の再発非小細胞肺癌に対する有効性が認められ、2002年7月に本邦で世界に先駆けて承認された<sup>9,10</sup>。既治療非小細胞肺癌に対する標準的治療法であるドセタキセルとゲフィチニブの生存に対する効果を検討する比較第III相試験が行われた。日本で行われたV15-32試験ではプライマリーエンドポイントを全生存期間とし、ゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性は証明されず、生存期間中央値はドセタキセル14ヶ月に対しゲフィチニブ11.5ヶ月であった。より大規模な国際共同試験として行われたINTEREST試験においてゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性が証明されたが、本邦における既治療進行非小細胞肺癌に対する標準治療はドセタキセルと考えられる (ゲフィチニブ群の全生存期間中央値7.6ヶ月に対しドセタキセル群8.9ヶ月、ハザード比1.020 (96%信頼区間 0.905-1.150) )<sup>11,12</sup>。

エルロチニブは、ゲフィチニブと同じEGFR-TKIである。化学療法不応例に対するプラセボを対照とした臨床試験 (BR21) において、有意の生存期間延長を示した<sup>13</sup>。この結果からエルロチニブは世界各国で広く承認された。我が国におけるエルロチニブの第II相試験では、奏効割合 28.3%、無増悪生存期間中央値2.5ヶ月、生存期間中央値13.8ヶ月と抗腫瘍効果が確認され、本邦においても2007年12月にエルロチニブが承認された<sup>14</sup>。エルロチニブは、米国、EU、スイス、カナダをはじめ世界85カ国で承認されており、ペメトレキセド (本邦では非小細胞肺癌に対しては未承認)、ドセタキセルとならんで再発・治療抵抗性非小細胞肺癌に対する標準的治療の一つとして位置づけられている<sup>3,15</sup>。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤： エルロチニブとドセタキセル

本試験で用いる薬剤は、エルロチニブとドセタキセルの 2 剤である。いずれの薬剤も非小細胞肺癌に対する保険適応が認められている。

#### 2.3.1.1 エルロチニブ

(付表 1. エルロチニブ添付文書参照)

2007 年 12 月薬価収載。1 日 1 回空腹時に 150mg 1 錠を服用する。本プロトコール治療は日常保険診療下で行う。

エルロチニブの薬価は 150mg 錠 10,347 円/錠、100mg 錠 7,070.5 円/錠、25mg 錠 1923.3 円/錠。

エルロチニブは、1 レジメン以上の標準化学療法が無効であった進行性非小細胞肺癌患者を対象として実施された海外第 III 相試験 (BR.21 試験) において延命効果が証明され (対照 BSC 群の生存期間中央値 4.7 ヶ月 に対しエルロチニブ群は 6.7 ヶ月 : ハザード比 0.71、p<0.001)、単剤による有効性が示された<sup>13</sup>。BR21 試験には PS0~3 の非小細胞肺癌患者 731 例が登録され、2 : 1 の割合でエルロチニブ (150mg/日) 群とプラセボ群とに無作為割付された。登録患者群のうち、男性が 64%、PS1 以下が 67%を占め、50%が腺癌であった。また、50%が 2 レジメンの前治療歴があり、そのうち 93%はプラチナ製剤、37%がタキサン系薬剤の治療歴を有していた。Secondary endpoint である無増悪生存期間も、プラセボ群の中央値 1.8 ヶ月に対し、エルロチニブ群は 2.2 ヶ月と優れていた (p<0.0001、ハザード比 : 0.61)。エルロチニブは、既治療進行非小細胞肺癌を対象とした本邦における二つの臨床第 II 相試験 (JO16565 および JO18396) において、計 108 例に投与され、奏効割合 28.3%、無増悪生存期間中央値 2.5 ヶ月、全生存期間中央値 13.8 ヶ月と有効性が報告された<sup>14</sup>。

エルロチニブの本邦販売開始後2008年11月までの副作用報告では、使用5768例中間質性肺炎 (ILD)様事象は237例(4.1%)報告され、うち死亡例は61例(1.1%)と報告された。

その他毒性については「7 予期される毒性」および付表 1. エルロチニブ添付文書を参照。

### 2.3.1.2 ドセタキセル

(付表 2. ドセタキセル添付文書参照)

1997 年 6 月薬価収載。60mg/m<sup>2</sup> を 3 週に 1 回点滴静注する。本プロトコール治療は日常保険診療下で行う。

ドセタキセルの薬価は 80mg 2mL 1 瓶 68,136 円。

ドセタキセルは複数の無作為比較第 III 相試験の結果から既治療進行非小細胞肺癌に対する標準的治療法として確立された。詳細は「2.2.2. 既治療ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する治療成績」参照。

### 2.3.2. 本試験の治療レジメン

これまでに既治療進行非小細胞肺癌を対象に報告されたエルロチニブおよびドセタキセルの単剤による治療成績を表 2.1、表 2.2 に示す。

表 2.1 既治療進行非小細胞肺癌におけるエルロチニブ単独療法の治療成績

臨床試験名	相	人種	症例数	奏効割合(%)	mPFS(月)	MST(月)	文献
BR21	3	World	488	8.9	2.2	6.7	13
BR21, Asian	3	Asia	53	18.9	ND	ND	13
JO16565/18396	2	Japan	108	28.3	2.5	13.8	14
TRUST	4	World	7040	13	3.3	NM	16
TRUST, Taiwanese	4	Taiwan	299	29	5.6	NM	17

ND, no description; NM, not mature.

表 2.2 既治療進行非小細胞肺癌におけるドセタキセル単独療法の治療成績

臨床試験名	相	人種	症例数	奏効割合(%)	mPFS(月)	MST(月)	文献
Shepherd (DOC75mg/m <sup>2</sup> )	3	US, Canada, EU	49	7.1	2.5	7.5	3
Fossella (DOC75mg/m <sup>2</sup> )	3	US	124	6.7	2	5.7	2
V15-32	3	Japan	244	12.8	2	14	12
INTEREST	3	World	733	7.6	2.7	8	11
INTEREST, Asian	3	Asia	169	ND	ND	12.2	11
JCOG0104	3	Japan	64	ND	2.1	10.1	18

ND, no description

### 2.3.3. 後治療

本試験では、プロトコール治療中止後は、病勢進行(PD)となるまで後治療を行わない。PD となった後の治療は規定しない (6.4 後治療 参照)。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の目的は再発・進行非小細胞肺癌に対する二次または三次治療としてのエルロチニブ療法、ドセタキセル療法のどちらが臨床的に有用かを検証する第 III 相無作為比較試験である。そのため、後治療の影響を受けずに有用性を評価する無増悪生存期間中央値(mPFS)を Primary Endpoint とし、全生存期間、奏効率、安全性評価項目、EGFR 遺伝子変異と生存、抗腫瘍効果および安全性との関連を Secondary Endpoint として臨床的有用性を総合的に評価することとした。

### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠



本試験の臨床的仮説は、再発・進行非小細胞肺癌に対してエルロチニブ療法がドセタキセル療法を無増悪生存期間において上回ることである。これまでの臨床試験結果からドセタキセルの無増悪生存期間中央値(mPFS)は 2.0-2.5 ヶ月程度と考えられる。また、エルロチニブの本邦第 II 相試験は小規模であるが mPFS は 2.5 ヶ月であった。大規模市販後臨床試験である TRUST (mPFS 3.3 ヶ月) およびそのアジア人での結果 (mPFS 5.6 ヶ月) を考慮すると mPFS はドセタキセルのそれを上回ることが予想される (「2.2.2. 既治療 IIIB/IV 期非小細胞肺癌に対する治療成績」、「2.3. 治療計画設定の根拠」、表 2.1、表 2.2 参照)。

以上より本試験における目標症例数の設定根拠は以下のとおりである。

本試験の Primary endpoint である無増悪生存期間中央値を、過去の研究結果報告にもとづきドセタキセル療法で 2.5 か月、エルロチニブ療法 3.5 か月と想定する。症例集積期間を 3 年、追跡期間を 1 年とし、 $\alpha$  エラー 0.05、検出力 80% とすると、必要症例数は一群あたり 140 例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を一群 150 例、全体で 300 例と設定した。

#### 2.4.3. 患者登録見込み

研究事務局である NHO 近畿中央胸部疾患センターには、年間約 500 例の新規肺癌症例が訪れる。うち内科症例は約 350 例を占め、2 次治療以降の化学療法を開始する非小細胞肺癌症例は年間 200-250 例程度である。2008 年 1 月から 12 月の 1 年間に NHO 近畿中央胸部疾患センターでゲフィチニブ治療を開始したのは 107 例、エルロチニブ治療は 70 例であった。これらの合計から適格、除外条件、同意取得過程での脱落等を考慮すると、当院からの本試験参加は年間 50 例程度が見込まれる。

また、2006 年から国立病院機構で行っている放射線化学療法の多施設共同研究 (「切除不能局所進行型非小細胞肺癌に対する Vinorelbine + Cisplatin 併用療法と胸部放射線同時併用療法および TS-1 逐次治療における有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験」) では、全登録症例の約 50% が当院からの参加症例であった。

以上より国立病院機構全体で年間 100 例前後の登録が期待される。若干の時間的余裕を持たせて目標症例数 300 例の登録期間を 3 年間とした。追跡期間は最終症例の登録から 1 年とした。

#### 2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

##### 1) 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、本試験でも施設での調整を行う。

##### 2) 組織型 (腺癌 vs 非腺癌)

エルロチニブは腺癌での奏効割合が非腺癌に比較して高いことが報告されている。したがって本試験では組織型 (腺癌と非腺癌) を割付調整因子とする。

##### 3) Performance status (PS)

全身状態の指標である PS は非小細胞肺癌においても重要な予後因子であるので本因子で調整を行う。

##### 4) 性別

女性は男性よりも臨床経過がよいことが大規模な疫学調査により示されている<sup>19</sup>。またエルロチニブおよびゲフィチニブは、女性での奏効例が多く、男性よりも予後がよいため性別を割付調整因子として採用する。

### 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

本試験のプロトコール治療であるエルロチニブ単独療法、ドセタキセル単独療法は、いずれも臨床試験ならびに実地臨床において広く用いられている。したがって本臨床試験に参加することで予想される特別な利益はない。本試験では急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の発症リスクを最小限に抑えるための適格条件・除外条件での制限を設けてある。そのため本試験参加症例の ILD 発症リスクは実地臨床でのそれより低くなる可能性はあるが、それは試験参加による利益ではない。

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、日常診療に比して本試験に参加することで得られる特別な経済上の利益はない。

#### 2.5.2. 予想される危険と不利益

前項と同じ理由により、エルロチニブ単独療法、ドセタキセル単独療法のいずれも試験に参加することで特に不利益は生じないと思われる。

エルロチニブおよびドセタキセル療法に伴う薬物有害反応のリスクを最小化するために「4 症例選択規準」、「6.1. プロトコール治療」内の減量基準および毒性による中止基準を設けてある。また、安全性確保のために当該試験薬剤に関連する新たな安全性情報を得た場合は試験責任医師および医療機関の長に報告し、必要な対策が講じられる体制が取られている（「10.2.1. 新たな情報の提供」参照）。

また、本試験で規定された検査などは通常の日常診療の範囲を越えるものではないため、特に不利益とは考えられない。

## 2.6. 本試験の意義

治療選択肢の極めて限られている再発・進行非小細胞肺癌において、本邦での標準的治療はドセタキセル単独療法である。一方、エルロチニブは欧米において二次化学療法の重要な治療オプションである。本邦における標準的治療であるドセタキセルとEGFR-TKIであるエルロチニブのいずれを再発・進行非小細胞肺癌の標準的治療法として使用すべきかについてのエビデンスはない。そのエビデンスを作ることに本試験の意義がある。

## 2.7. 附随研究

本試験では附随研究は計画されていない。



### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1 病期分類規準

病期分類 (Staging) には TNM 分類第 5 版 (1997、UICC) 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)
- T2 腫瘍の大きさまたは進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
  - 臓側胸膜に浸潤があるもの
  - 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 2cm 未満に及ぶ注 1) 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<sup>注 2)</sup>
- 注 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。
- 注 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

表 3.1 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

### 3.2 根治的放射線治療の適応とならない IIIA/IIIB 期非小細胞肺癌

IIIA/IIIB 期のうち根治的放射線療法の適応とならない症例とは、次の①～③のいずれかに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

## 4 症例選択基準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

### 4.1 適格基準

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌であることが確認されており（扁平上皮癌を除く）、根治照射が不可能な臨床病期ⅢB期、Ⅳ期の症例
- 2) 1または2レジメンの化学療法(1レジメンはプラチナ製剤を含む)を施行後に増悪した症例。白金製剤を含む術後補助化学療法は1レジメンとする。
- 3) 上皮成長因子受容体の阻害薬(EGFR-TKI)未使用の症例
- 4) ドセタキセル未使用の症例
- 5) 測定可能病変を有する症例（CTまたはMRIで最長径がスライス幅の2倍以上かつ10mm以上の病変を有する症例）、または評価可能病変を有する症例
- 6) 年齢20歳以上の症例（同意取得日）
- 7) ECOG performance status (PS) が0-2の症例
- 8) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たす症例（登録日から14日以内のデータ。登録日2週前の同一曜日は可とする）
  - 白血球数： $\geq 3,500/\text{mm}^3$
  - ヘモグロビン： $\geq 9.0\text{g/dl}$
  - 血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - 好中球： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - AST、ALT： $\leq 100$ 以下
  - 総ビリルビン： $\leq 1.5\text{mg/dl}$
  - クレアチニン： $\leq 1.5\text{mg/dl}$
  - SpO<sub>2</sub>： $\geq 92\%$ （室内空気下）
- 9) 投与開始日より12週間以上の生存が期待できる症例。
- 10) 本試験開始前に、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の得られた症例

### 4.2 除外基準

- 1) 胸部CTにおいて間質性肺炎または肺線維症を有する症例（放射線照射部位に局限した放射線肺臓炎の症例は登録可とする）
- 2) 明らかな薬剤性肺炎またはじん肺症の患者
- 3) 症状を有する脳転移のある症例（放射線治療後または薬物療法により症状が安定している症例は登録可とする）
- 4) 肺野に照射が及ぶ胸部放射線治療が必要な症例
- 5) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する症例
- 6) 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（OK432（ピシバニール）、ミノマイシン等による胸膜癒着術が施行され胸水コントロールの出来ている症例は登録可能）
- 7) 活動性の感染症、その他重篤な合併症（コントロール不良の糖尿病、コントロール不良の心疾患、消化管出血、肝硬変、腸閉塞、持続的な水様性下痢など）を有する症例
- 8) 活動性の重複癌を有する症例（根治的治癒切除後、2年以上無病期間を有する場合は適格とする。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活動性の重複癌に含めない。）
- 9) 临床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断された症例
- 10) 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性がある女性、または避妊する意思のない症例
- 11) その他、担当医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例



## 5 登録・割付

### 5.1 登録の手順

- 1) 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
- 2) 「登録適格性確認票」に必要事項をすべて記入の上、近畿中央胸部疾患センター登録事務局へ FAX する。
- 3) 登録事務局で適格性が確認された後、症例登録番号および使用薬剤を明記した「症例登録確認通知」が発行される。
- 4) 登録日より 1 週間以内にプロトコール治療を開始する。

#### 【症例登録の連絡先と受付時間】

研究事務局：川口知哉

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 内科

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL :072-252-3021(内線 8109) FAX :072-251-1372 E-mail:t-kawaguchi@kch.hosp.go.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

### 5.2 登録に関する注意事項

- 登録適格性確認票の記載が不十分の時は全てが満たされるまで登録は受け付けられない。
- 登録事務局で適格性が確認された後に、症例登録番号が記載された「症例登録確認通知」が発行される。この発行をもって登録とする。
- 登録事務局から FAX にて登録担当医あてに送付される「症例登録確認通知」はカルテに保管すること。
- 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合にはいかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに登録事務局に連絡すること。

### 5.3 ランダム割付と割付調整因子

- 登録にあたって各患者の治療群は登録事務局においてランダムに割り付けられる。
- ランダム割付には、施設、組織型(腺癌、非腺癌)、PS、性別を割付調整因子とした最小化法を用いる。割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に開示しない。

## 6 治療計画と治療変更規準

- 患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。
- プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。
- 登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載する。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
- 登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。
- A 群（エルロチニブ治療）、B 群（ドセタキセル治療）いずれの治療群においても、少なくとも投与開始後 3 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行う。

### 6.1 プロトコール治療

#### 6.1.1 A 群：エルロチニブ治療群

A 群では、エルロチニブ治療を PD（原病の増悪）が確認されるまで施行する。PD 後の治療は自由とする。

##### 6.1.1.1 使用薬剤（A 群：エルロチニブ治療群）

エルロチニブ（タルセバ）。市販品を使用する。添付文書（付録 1）を熟読のこと。

**6.1.1.2 用法・用量 (A 群：エルロチニブ治療群)**

エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回食間に連日経口投与する。

**6.1.1.3 休薬および再開基準 (A 群：エルロチニブ治療群)**

- Grade2(間質性肺障害および発疹を除く)の副作用は Grade1 以下に回復するまで休薬可能。
- Grade3 の発疹 (認容不能な Grade2 の発疹についても適用) は Grade2 以下に回復するまで休薬。
- 下痢は Grade1 以下に回復するまで休薬。
- 上記以外の副作用は Grade1 以下に回復するまで休薬。
- Grade 1 以上の急性肺障害・間質性肺炎が疑われた場合はすぐに休薬して精査する。急性肺障害・間質性肺炎が否定されれば投与を再開する。Grade 1 以上の急性肺障害・間質性肺炎と確定したら試験を中止する。「7.3 急性肺障害・間質性肺炎出現時の対応」を参照。
- 副作用 (間質性肺障害を除く) 回復後の 150mg 連日投与までの増量は、担当医の判断により可能とする。

**6.1.1.4 減量および再開****6.1.1.4.1 減量の定義**

副作用の発現により 50mg ずつ減量 (以下 1 用量減量と表記) することをいう。最小投薬量は 50mg とする。

**6.1.1.4.2 減量基準**

- Grade3 の発疹が Grade2 以下に回復した場合は 1 用量減量し投薬を再開する。
- 下痢が Grade1 以下に回復した場合は 1 用量減量し投与を再開する。
- 発現した副作用の種類によって医師の判断で 1 用量減量して投与の再開が可能。  
(同一用量で投与再開後、再度 Grade2 以上の副作用が発現した場合には Grade1 以下に回復するまで休薬。Grade1 以下に回復後、1 用量減量し投与を再開する。)
- 副作用 (間質性肺障害を除く) 回復後の 150mg 連日投与までの増量は、担当医の判断により可能とする。

**6.1.1.5 毒性による中止基準 (A 群：エルロチニブ治療群)**

- Grade 1 以上の急性肺障害・間質性肺炎が発現した場合。
- Grade 4 の毒性 (血液毒性・非血液毒性を問わない) が発現した場合。
- 連続 15 日以上休薬が必要である場合。
- 最小投薬量 (50mg) から更に減量が必要となった場合。
- その他、担当医が試験の継続が困難と判断する毒性が発現した場合。

**6.1.2 B 群：ドセタキセル治療群**

B 群では、ドセタキセル治療を PD (原病の増悪) が確認されるまで施行する。PD 後の治療は自由とする。

**6.1.2.1 使用薬剤 (B 群：ドセタキセル治療群)**

ドセタキセル (タキソテール)。市販品を使用する。添付文書 (付録 2) を熟読のこと。

**6.1.2.2 用法・用量 (B 群：ドセタキセル治療群)**

ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、1 時間以上をかけて 3 週間間隔で点滴静注する。

**6.1.2.3 2 コース目以降の開始基準 (B 群：ドセタキセル治療群)**

- 第 2 コース目以降の投与を実施する際には、投与開始前 3 日以内の好中球数が<sup>g</sup> 1500/mm<sup>3</sup> 以上 (G-CSF 投与症例では、G-CSF 投与終了後 3 日間観察し好中球数が 1500/mm<sup>3</sup> 以上であることを確認する。) で、投与当日に以下の基準を全て満たしていることを確認する。
  - ①白血球数：≥ 3,000 /mm<sup>3</sup>
  - ②血小板数：≥ 100,000/mm<sup>3</sup>
  - ③好中球：≥ 1,500/mm<sup>3</sup>
  - ④AST、ALT：≤ 100IU
  - ⑤血清クレアチニン：≤ 1.5mg/dl
  - ⑥非血液毒性 (食欲不振は除く) が Grade2 以下であること。

再投与予定日に上記基準のいずれか 1 つでも満たしていない場合は投与を延期し、患者の状態が回復したことを確認した上で再開する。



### 6.1.2.4 減量

#### 6.1.2.4.1 減量の定義

- 前回の投与時に次に示す毒性が認められた場合、次回以降の投与量を 50mg/m<sup>2</sup> に減量する。ただし減量は 1 回までとし、減量後は元の用量に戻さない。

#### 6.1.2.4.2 減量基準

- 白血球数：<1,000/mm<sup>3</sup>
- 血小板：<20,000/mm<sup>3</sup>
- 38°C以上の発熱を伴う Grade3 以上(1,000/mm<sup>3</sup>未満)の好中球減少
- Grade3 以上の非血液毒性（食欲不振を除く）

#### 6.1.2.5 毒性による中止基準 (B 群：ドセタキセル治療群)

- Grade 2 以上の急性肺障害・間質性肺炎が発現した場合
- Grade 4 の毒性が発現した場合
- 毒性により次コース開始予定日より 14 日を超えても治療が開始できない場合
- 2 回目の減量が必要となった場合
- その他、担当医が試験の継続が困難と判断する毒性が発現した場合

## 6.2 プロトコール治療完了・中止基準

### 6.2.1 プロトコール治療完了の定義

本試験治療においては、下記 6.2.2 プロトコール治療の中止基準を満たさない限りプロトコール治療は継続される。したがって総研究期間終了（最終症例の登録から 1 年後）までの治療継続をもってプロトコール治療完了とする。

### 6.2.2 プロトコール治療の中止基準

以下のいずれかの場合は、試験を中止する。

- 1) 原病の増悪(PD)が認められた場合
- 2) 重篤な副作用が発現した場合

A 群：エルロチニブ治療群

- Grade 1 以上の急性肺障害・間質性肺炎が発現した場合。
- Grade 4 の毒性が発現した場合。
- 連続 15 日以上休薬が必要である場合。
- 最小投薬量 (50mg) から更に減薬が必要となった場合。

B 群：ドセタキセル治療群

- Grade 2 以上の急性肺障害・間質性肺炎が発現した場合
- Grade 4 の非血液毒性が発現した場合
- 毒性により次コース開始予定日より 14 日を超えても治療が開始できない場合
- 2 回目の減量が必要となった場合

その他、担当医が試験の継続が困難と判断する毒性が発現した場合

- 3) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) プロトコール治療中の死亡
- 5) 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かった)、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ど

## 6.3 併用療法・支持療法

### 6.3.1 許容されない併用禁止療法・支持療法

プロトコール治療中は、プロトコール治療以外の抗癌剤の投与、BRM 製剤、ホルモン療法、温熱療法、胸部に照射の及ぶ放射線療法は禁止する。プロトコール治療開始後に放射線治療が開始される場合は PD と判定し、プロトコール治療は終了とする。

### 6.3.2 許容される併用禁止療法・支持療法

症状緩和目的の局所放射線治療が登録前から継続中である場合はこれを許容する。

保険適応内で施行される、制吐剤、輸血、G-CSF 製剤、ビスフォスフォネート製剤、鎮痛剤、精神安定剤に関しては、特に制限を設けない。

### 6.3.3 併用注意薬

付録の添付文書（タキソテール、2008 年 8 月改訂。タルセバ、2007 年 12 月改訂。）を参照。

## 6.4 後治療

- プロトコール治療開始後、PDとなるまでは後治療を行わない。
- PDとなった後の治療は規定しない。

## 7 予期される毒性

### 7.1 A 群：エルロチニブ群

エルロチニブ添付文書参照（付表 1）

本邦における承認時の主な副作用（Grade 1 以上）は、発疹(96.7%)、下痢(71.5%)、皮膚乾燥(65.0%)、そう痒症(61.8%)、眼症状(42.3%)、肝機能障害(5.7%)等であった。

本邦販売開始後 2008 年 11 月までの副作用報告では、使用 5768 例中間質性肺炎(ILD)様事象は 237 例(4.1%)報告され、うち死亡例は 61 例(1.1%)と報告された。

### 7.2 B 群：ドセタキセル群

V15-32 試験報告<sup>12</sup>、ドセタキセル添付文書参照（付表 2）

本邦における主な副作用（Grade 1 以上）は、骨髄抑制（好中球減少（79.5%）、白血球減少（56.9%））、脱毛（59.4%）、食欲不振（49.8%）、疲労（44.8%）、悪心（38.5%）、発疹（30.5%）等であった。その他に、重篤な副作用として間質性肺炎(0.6%)、ショック症状(0.2%)、肝機能障害（頻度不明）、急性腎不全（0.1%未満）、播種性血管内凝固症候群（0.2%）、腸管穿孔（0.1%未満）、胃腸出血（0.4%）、大腸炎（0.1%未満）、イレウス（0.2%）、急性呼吸器促進症候群（0.1%未満）、急性膵炎（頻度不明）、肺水腫（0.1%未満）、浮腫・体液貯留（0.7%）、心筋梗塞（0.1%未満）、敗血症・肺炎等の感染症（2.5%）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）などがある。

### 7.3 急性肺障害・間質性肺炎出現時の対応

- 1) 直ちにプロトコール治療中止とする。
- 2) ステロイドホルモン投与が禁忌でなければメチルプレドニゾロン 500～1000mg を 3 日間投与するパルス療法を考慮する。なお、ステロイド剤の継続投与で効果が見られた症例では、その漸減は慎重行うこと。
- 3) 可能な限り、ウイルス感染（サイトメガロウイルスを含む）および真菌感染症（アスペルギルス症を含む）、カリニ肺炎の除外を喀痰検査、血清学的検査などで行うこと。
- 4) 急性肺障害・間質性肺炎出現時の補足  
可能であれば気管支肺胞洗浄を検討する

## 8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1 登録前評価項目

#### 8.1.1 患者背景

以下について調査する。

- ① 性別
- ② 登録時年齢、生年月日
- ③ 確定診断名（組織学的分類）
- ④ 主な既往歴（本試験の評価に影響を与える可能性があると担当医師が判断した疾患）
- ⑤ 主な合併症（治療開始時点で罹患しており、本試験の評価に影響を与える可能性があると担当医師が判断した疾患）
- ⑥ 放射線治療歴の有無（有りの場合、実施時期と内容）
- ⑦ 喫煙歴の有無（現喫煙、既喫煙、非喫煙、何歳から何歳まで、何本/日）
- ⑧ 治療開始前の病期分類、TNM 分類、標的病変、非標的病変
- ⑨ 前治療の化学療法の内容
- ⑩ EGFR 遺伝子変異の有無・種類・検査法

#### 8.1.2 Staging（治療開始前）

Staging は登録前 28 日以内に実施する。必要な項目は以下の通りである。



- ⑪ 胸部 X 線
- ⑫ 胸部 CT (原則造影とする)
- ⑬ 腹部 CT (原則造影とする)
- ⑭ 頭部 CT または MRI (原則造影とする)
- ⑮ 骨シンチ (PET 検査を施行した場合、骨シンチは不要)

(注) PET 検査陽性にて転移と判断する場合 (骨転移に限らず) は他の画像診断にて確認することが望ましい。

### 8.1.3 自他覚症状

PS を含む自他覚症状の確認を登録前 14 日以内に実施する。

悪心/嘔吐、全身倦怠感 (疲労)、皮疹、浮腫、下痢、便秘、発熱 (非感染性)、感染、呼吸困難、口腔 (粘膜障害)、アレルギー反応、その他

### 8.1.4 臨床検査

登録前 2 週間以内 (登録 2 週間前の同一曜日を許容する) に以下の項目に関し血液、生化学検査を行う。

- 血液検査 (WBC、WBC 分画、Hb、Plt)
- 生化学検査 (TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP、CEA)
- SpO<sub>2</sub>

### 8.1.5 EGFR 遺伝子変異解析

本プロトコール治療開始前の生検・細胞診検体を用いて EGFR 遺伝子変異解析が可能な症例はできるだけ施行する。本解析は保険適応が認められており、検査会社は特に規定しないが、検査方法を明記する。本研究においては、EGFR 遺伝子変異解析が行われた症例に関して、EGFR 遺伝子変異と生存、抗腫瘍効果、安全性との関連を検討する。

## 8.2 治療期間中の検査と評価

プロトコール治療中の観察期間は治療開始からプロトコール治療終了までとし、この期間中は以下の如く必要な検査を実施する。

### 1) 画像検査

- 最初の 1 ヶ月間は、胸部 X 線写真は毎週撮影する。2 ヶ月目以降は、2~4 週に 1 回撮影する。
- 標的病変の画像検査 (CT、MRI、シンチ、PET 等) は登録後 4 ヶ月目までは月に 1 回行う。登録後 5 ヶ月目以降は 2 ヶ月に 1 回行う。PD が疑われる場合は随時精査を行う。

### 2) 自他覚症状 (8.1.3 参照)

- 自他覚症状: 治療開始後 4 週目までは週 1 回、5 週目以降は 2 から 4 週に 1 回確認する。

### 3) 臨床検査

- 以下の項目について最初の 1 ヶ月間は週 1 回、5 週目以降は 2 から 4 週に 1 回検査する。CEA は月 1 回測定する。
- 血液検査 (白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン)  
血液生化学 (TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP)

## 8.3 追跡期間中の観察、検査、評価項目

- 追跡期間とは、プロトコール治療終了から本試験終了 (最終症例登録から 1 年後) までの期間とする。症例が死亡した場合はその時点をもって追跡を終了とする。
- 原病の増悪 (PD) が認められ臨床試験を終了した症例や、それ以外の理由 (有害事象や患者希望) により臨床試験を終了した症例も追跡の対象とする。

### 8.3.1 画像検査

- 原則として必要なし。

(注) ただし、原病の増悪 (PD) 以外の理由で臨床試験を終了した症例に関しては、評価可能病変の画像検査を 1 回/1~2 ヶ月実施する。

### 8.3.2 自他覚症状、臨床検査

- 原則として必要なし。

### 8.3.3 再発情報、予後情報

- 原病の増悪 (PD) 以外の理由で臨床試験を終了した症例に関しては、再発の有無 (再発日、部位) を調査する。
- 本臨床試験では PD になるまで後治療を禁じているが、PD 確認前に後治療がなされた場合も、その後の再発・予後情報を追跡調査する。
- 全症例に関して、後治療の有無 (薬剤名、治療開始日)、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

## スタディカレンダー

		登録前	投与中				
			Day	Day	Day	Day	Day
			1~	8~	15~	22~	29~
全身状態	理学所見、PS	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回
	身長、体重	○					
臨床検査	血算	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回
	血液生化学	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回
	KL-6, CEA	○	○				月に 1 回
	酸素飽和度	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回
	尿検査	○	必要時施行				
	心電図	○					
画像検査	胸部 X 線	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回
	胸部 CT	○	標的病変の画像検査は登録後 4 ヶ月目までは毎月 1 回、登録後 5 ヶ月目以降は 2 ヶ月に 1 回 (PD が疑われる場合は随時施行)				
	腹部 CT	○					
	頭部 MRI	○					
	骨シンチ/PET	○					
自覚症状	○	○	○	○	○	2 から 4 週に 1 回	
EGFR 遺伝子変異解析	△	※解析可能な症例はできるだけ施行する					

## 9 データ収集

### 9.1 症例報告書

#### 9.1.1 登録症例番号 (被験者識別コード)

被験者の識別には、研究事務局にて登録時に付記された登録症例番号を用いる。

### 9.2 症例報告書の作成

試験責任医師又は試験分担医師及び試験協力者は、症例ごとの観察・検査終了後、速やかに症例に関する記録を症例報告書 (別に様式を定める) に記載する。

#### 9.2.1 症例報告書の種類

- 1) 登録適格性確認票
- 2) 治療前記録用紙
- 3) 治療経過記録用紙
  - 治療記録
  - 臨床所見
  - 臨床検査
  - 有害事象評価【臨床所見】
  - 有害事象評価【臨床検査】
- 4) 治療終了報告用紙
- 5) 腫瘍縮小効果報告用紙
- 6) 追跡調査用紙



## 9.2.2 症例報告書の記載方法

- 1) 試験責任医師又は試験分担医師及び試験協力者は、「CRF・EDC 記入の手引き」に従い、症例報告書を作成し、所定の欄に記名捺印、又は、署名の上、CSECR データセンターに提出する。試験責任医師は、提出した症例報告書の写しを保管する。
- 2) 試験責任医師は、データセンターへ提出する前に点検し、試験分担医師及び試験協力者が作成した症例報告書の内容に問題がないことを確認する。試験責任医師は、試験分担医師及び試験協力者が行った症例報告書の変更又は修正についても点検し、問題がないことを確認する。
- 3) 未測定項目及び特に記載がなかった場合は、該当欄に「記載漏れ」と区別するため、その理由（実施せず・未検査など）、斜線あるいは臨床的に問題ない旨を記載する。
- 4) EDC を用いた症例報告書の修正は、電子データ上で行われるため、試験責任医師又は試験分担医師及び試験協力者の記名捺印、又は、署名を必ずしも必要としないが、修正履歴の残るものを印刷し保管する

## 9.2.3 症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定

以下の症例報告書中の記載は原資料とする。

- 1) 有害事象の重症度（グレード）
- 2) 臨床検査値の異常変動の有無の判定、及び重症度に関する記載
- 3) 上記の転帰、並びに、薬剤との因果関係に関する判定やコメント
- 4) 試験責任医師、並びに、試験分担医師のコメント
- 5) 試験の中止、終了理由

## 9.3 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、EDC（電子データ収集）または症例報告書用紙の郵送で行う。

## 9.4 症例報告書の提出期限、回収時期

- 1) 登録時  
登録適格性確認票
- 2) 登録 14 日以内  
治療前記録用紙
- 3) プロトコール治療終了後 4 週間以内  
治療経過記録用紙 治療終了報告用紙
- 4) 追跡調査依頼から 3 週間以内  
追跡調査用紙  
原則として、追跡調査は年 2 回、定期的に行われる。

## 9.5 データの取り扱い及び記録の保存

### 9.5.1 症例報告書および症例データの取り扱い

各参加施設およびデータセンターは、症例報告書または症例データ、あるいはその写しの取り扱いに関して、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。以下に定める期日まで保管する。

#### 1) 参加施設

試験の中止又は終了後 3 年が経過した日まで  
保管責任者を試験責任医師とする。

\* 試験の終了日は登録終了日ではなく、観察期間、および、予後に関する最終解析を含めた本臨床試験の終了日をさす。

#### 2) データセンター（CSECR）

記録はデータセンターにて保管する。

試験の中止又は終了後 3 年が経過した日まで保管責任者を試験実施責任者とする。

## 10 有害事象の報告

### 10.1 重篤な有害事象及び安全性確保

#### 10.1.1 急送報告の対象

### 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) プロトコール治療中もしく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。プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、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、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)
- (2) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール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。
- (3) 予期されない Grade 4 の毒性。

### 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) 予期されない Grade 2, Grade 3 の有害事象。「予期される有害反応」に記載されていない Grade 2~3 相当の有害事象
- (2) 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
- (3) その他重大な医学的事象

上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・各参加施設・国立病院機構で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

## 10.1.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 10.1.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設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、各施設分担研究者または担当医が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「急送 1 次報告書」に所定の事項を記入し、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「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 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

### 10.1.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「報告書」に所定事項を記入し、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または FAX 送付する。

## 10.2 安全性の確保

### 10.2.1 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、実施責任者は速やかに試験責任医師及び医療機関の長に報告する。同意説明文書の改訂が必要な場合には、試験責任医師は速やかに改訂し、臨床試験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、その内容を試験責任医師が判断し、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、その記録を症例報告書に残す。また、その後同意説明文書が改訂され、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。

## 11 効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1 有効性の評価

#### 11.1.1 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

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、「11.1.4.2 効果判定」における画像上の PD (進行)、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。ただし、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 となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはし



ない。同様に、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も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（画像検査による無増悪の確認は必須としない）。
- 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臨床診断による場合は、臨床診断日をもってイベントとする。临床上再発と診断し得ず病理診断によって再発と診断した場合は病理検査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。

#### 11.1.2 全生存期間 (Overall survival)

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持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日をもって打ち切りとする。

#### 11.1.3 奏効割合 (Response rate)

測定可能病変を有する適格例のうち以下に示す RECIST Criteria にて最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

##### 11.1.3.1 測定可能病変・標的病変の定義

A 原発巣、リンパ節、その他転移巣を問わず以下に該当する病変を測定可能病変とする。

CT 又は MRI で最長径がスライス幅の 2 倍以上かつ 10 mm以上の病変

上記以外の全ての病変を測定不能病変とする。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・心嚢水、肺リンパ管症、嚢胞性病変

B 標的病変は、これらの条件を満たす病変から最大 5 個を選択する。その他の病変は全て非標的病変とする。

##### 11.1.3.2 効果判定

腫瘍縮小効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Criteria, Revised Version of the WHO criteria published in the WHO Handbook for reporting results of cancer treatment) を用いる。本プロトコールでは骨転移の新病変出現は PD とする。SD とは、6 週以上にわたり、PD、confirmed CR、confirmed PR のいずれも満たさない状態が持続したものとす。

### 標的病変の評価

Complete Response (CR)	全ての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合
Partial Response (PR)	標的病変の最長径和が治療前の最長径和に比べ 30%以上縮小した場合
Progressive Disease (PD)	標的病変の最長径和が、それまでに観察された（ベースライン値を含む）最小測定値から 20%以上増大した場合（再発を含む）、または新病変が出現した場合
Stable Disease (SD)	CR、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
Not Evaluable (NE)	何らかの理由で標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

### 非標的病変の評価

CR	すべての非標的病変の消失
Incomplete Response (IR) /SD	非標的病変の残存
PD	非標的病変の明らかな増大（再発を含む）または新病変が出現した場合
NE	何らかの理由で非標的病変の観察が行えなかった場合、もしくは CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

### 有効性の総合判定

総合判定	標的病変	非標的病変	新病変の出現
CR	CR	CR	なし
PR	CR	IR / SD	なし
	PR	PD 以外	なし
SD	SD	PD 以外	なし
PD	PD	いずれでも良い	ありまたはなし
	いずれでも良い	PD	ありまたはなし
	いずれでも良い	いずれでも良い	あり

#### 11.1.4 安全性の評価

##### 11.1.4.1 有害事象の定義

有害事象とは、治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係を問わない。本試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAEv3.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版のグレードに従い、試験登録前に比べてグレードが 1 以上悪化したものを有害事象とする。

##### 11.1.4.2 臨床所見及び臨床検査の記録

自覚症状 (PS、悪心/嘔吐、全身倦怠感 (疲労)、皮疹、浮腫、下痢、便秘、発熱 (非感染性)、感染、呼吸困難、口腔 (粘膜障害)、アレルギー反応、その他) 及び、臨床検査項目 (白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン、赤血球数、TP、Alb、T-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、CRP) については、有害事象か否かに関わらず、グレードを記載する。その他の事象については Grade 3 以上の有害事象のみ症例報告書に記載する。記載方法については、症例報告書と CRF・EDC 記入の手引きを参照とする。



## 12 統計学的事項

### 12.1 解析対象集団

#### 12.1.1 解析対象集団の定義

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。

以下に記載した基準で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と試験実施責任者が協議を行い、取り扱いを決定する。

#### 12.1.2 有効性評価のための解析対象集団

FAS を有効性評価のための主な解析対象集団とする。また PPS を対象とした解析も実施し、解析結果の安定性を確認する。なお、生存率については、全登録例を対象とした解析も行う。

#### 12.1.3 安全性評価のための解析対象集団

安全性解析対象集団を安全性評価のための解析対象集団とする。

表. 解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
全登録例	本試験に登録されたすべての症例
最大の解析対象集団 (FAS)	登録症例のうち割り付けの行われたすべての症例。ただし登録前に明らかに本試験の適格性基準を満たしていないと判明した症例は除外する。
試験実施計画書適合症例 (PPS)	最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たすものを除いた症例とする。 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。 2. 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。
安全性解析対象集団	登録症例のうち、割り付けされた治療を開始して試験薬が 1 度でも投与された症例。

### 12.2 解析計画

以下の計画に従い、本試験で得られた症例データの統計解析を行う。

#### 12.2.1 主解析

FAS を対象とし、対照群であるドセタキセル療法 (B 群) に対して、試験治療群であるエルロチニブ療法 (A 群) が、無増悪生存期間において上回ること (優越性) を検証する。中間解析および最終解析において解析を行うものとし、解析方法の詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。ドセタキセル療法に対するエルロチニブ療法の優越性を証明できた場合には、既治療進行非小細胞肺癌に対してエルロチニブ療法がより有用な治療法であると結論する。逆にドセタキセル療法に対するエルロチニブ療法の優越性を証明できなかった場合には、ドセタキセル療法が引き続き標準的治療法であると結論する。

主解析である無増悪生存期間に関する群間比較については、Kaplan-Meier 法により群ごとに生存曲線を描き、log-rank 検定を用いる。試験全体の有意水準は両側 5% とする。無増悪生存曲線の 95% 信頼区間は Greenwood の公式によって求める。併せて、無増悪生存期間中央値およびその 95% 信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。治療効果の推定値として、Cox 比例ハザードモデルによる群間のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。参考として、施設を除く割付調整因子を層とした層別 log-rank 検定、施設を除く割付調整因子を層とし治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルによる調整済みハザード比の推定を行う。

#### 12.2.2 副次的解析

主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的解析として以下の解析を行う。必要に応じて  $\chi^2$  検定や Fisher の直接確率検定などの適切な統計手法を用いて群間比較を行なう。

また、治療効果と予後因子の関連を評価するため、多重ロジスティックモデルや Cox の比例ハザードモデル等を用いた探索的解析を行なう。副次的解析 (探索的解析を含む) の解析方法の詳細



細は別途作成する統計解析計画書にて定める。

#### ① 全生存期間の解析

ドセタキセル療法・エルロチニブ療法各々について Kaplan-Meier 法により全生存曲線を描き、Greenwood の公式にもとづき 95%信頼区間を算出する。全生存期間中央値およびその両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。log-rank 検定により群間比較を行う。

#### ② 抗腫瘍効果の解析

抗腫瘍効果（総合評価）に関し、ドセタキセル療法・エルロチニブ療法における奏効割合を算出し、二項分布に基づく正確な 95%信頼区間の推定を行う。 $\chi^2$  検定（または Fisher の直接確率検定）を用いて群間比較を行う。

#### ③ 有害事象

安全性解析対象集団を対象とする。

ドセタキセル療法・エルロチニブ療法における有害事象発生割合を算出し、二項分布に基づく正確な 95%信頼区間の推定を行う。 $\chi^2$  検定（または Fisher の直接確率検定）を用いて群間比較を行う。

#### ④ EGFR 遺伝子変異と生存、抗腫瘍効果、安全性との関連

EGFR 遺伝子変異の検索に基づく治療法選択の可能性を探索的に評価するため、割り付けられた治療薬が一度でも投与された症例を対象として以下の解析を行う。

①EGFR 遺伝子変異（変異の有無、種類）にもとづく各サブグループにおいて、無増悪生存期間、全生存期間、奏効割合、安全性評価項目について治療群間で比較検討する。生存時間の比較には log-rank 検定、奏効割合・安全性評価項目の比較には  $\chi^2$  検定（または Fisher の直接確率検定）を用いる。

②対象集団全体において、治療群・EGFR 遺伝子変異間における交互作用の有無を検討する。生存期間との関連については Cox の比例ハザードモデルを用い、臨床病期・PS・性別・喫煙歴・組織型・治療群・EGFR 遺伝子変異を主効果、治療群×EGFR 遺伝子変異を交互作用項とする。奏効割合・安全性との関連性については多重ロジスティックモデルを用い、臨床病期・PS・性別・喫煙歴・組織型・治療群・EGFR 遺伝子変異を主効果、治療群×EGFR 遺伝子変異を交互作用項とする。

### 12.2.3 安全性に関する定期モニタリング

本試験進行中に、試験の安全な遂行を目的として安全性に関するモニタリングを予定する。安全性解析対象集団を対象とする。原則としてモニタリング中も症例登録は中止しない。安全性に関するモニタリングはデータセンターによって作成されるモニタリング計画書に従って行われる。

### 12.2.4 中間解析

本試験の途中において、主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で症例登録期間中に 1 回の中間解析を行い、試験を続けることが妥当かどうかを判断する。中間解析は、180 例（予定登録症例数の 60%）の症例が登録された時点以降に行う最初の定期モニタリングのデータを用いて実施する。原則として中間解析中も症例登録は停止しない。解析結果は効果安全性評価委員会に報告され、効果安全性評価委員会は本試験継続の可否を検討し、その結果を研究代表者に勧告する。なお症例集積が予定通り行われたとすると予想イベント（死亡）数は 180 例集積時点で 144.3（本試験で必要とするイベント数は 277.3）であることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、中間解析時点を決定する上での参考とする。中間解析は、統計解析責任者がデータセンターと協力して行う。有効性の解析における試験全体の有意水準を両側 5%に保つため、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & Demets の  $\alpha$  消費関数を用いて調整し、無増悪生存期間の群間差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$  消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。中間解析の前までに、統計解析責任者が統計解析計画書を作成する。中間解析において多重性を考慮した解析を行ってもエルロチニブ療法がドセタキセル療法に有意に勝ることが分かった場合には本試験を中止し、速やかに試験結果を公表する。逆にエルロチニブ療法の無増悪生存曲線がドセタキセル療法のそれを下回った場合には、試験継続が倫理的に許容されるかどうかを判断する必要がある。これ以上試験を続けてもエルロチニブ療法の優越性を示すことができる可能性がほとんどない（futility）場合には、エルロチニブ療法は無効として本試験を中止する。なお、この判断は有意水準両側 5%