

第3回 モニタリング報告書 JIPANG

完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対する ペメトレキセド+シスプラチン併用療法と ビノレルビン+シスプラチン併用療法の ランダム化比較第Ⅲ相試験

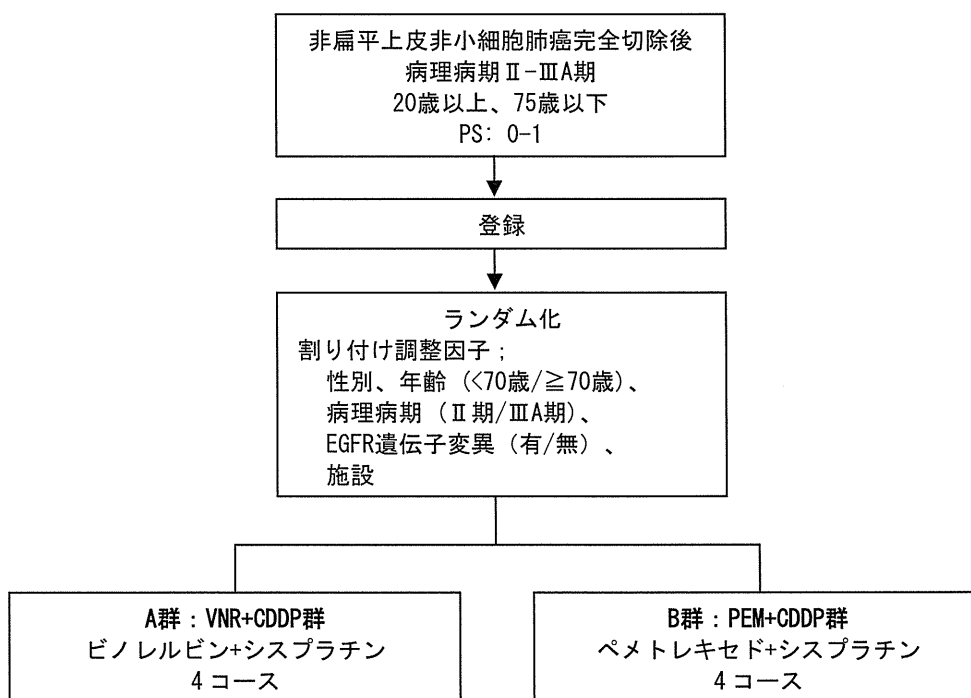
研究代表者： 坪井 正博 国立がん研究センター東病院	WJOG データセンター責任者： 中村慎一郎 WJOG データセンター長
研究事務局： 山本 信之 和歌山県立医科大学 劔持 広知 静岡県立静岡がんセンター	WJOG データセンター担当者： 田中聖子
統計解析責任者： 山中 竹春 横浜市立大学大学院	試験進捗： 登録中
試験運営事務局： 宮城島 利英 ファルマバレーセンター	登録開始日： 2012年1月 (1例目登録：2012年3月14日)
	登録終了予定： 2016年12月
	追跡期間： 登録終了後5年
	現行プロトコール： Ver. 1.9

研究事務局 提出日：2015年3月10日

効果・安全性評価委員会 提出日：2015年3月11日

0. 本試験の概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本試験は、完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

主要エンドポイント；全生存期間

副次エンドポイント；無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

0.3. 対象

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。

0.3.1. 適格規準

- 1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌（ただし、神経内分泌癌（カルチノイド、大細胞神経内分泌癌）、粘表皮癌や腺様嚢胞癌などの低悪性腫瘍は除く）。
腺扁平上皮癌は、扁平上皮癌の成分が50%未満の場合には、適格とする。
- 2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期（UICC TNM分類第7版）。
- 3) EGFR遺伝子変異（Exon19の欠失またはExon21のL858R点突然変異の有無）の結果が判明している（測定法は問わない）。
- 4) 病理学的に完全切除*が確認されている。
*完全切除とは、手術での切除検体にて病理学的にR0切除、R1(is)、R1(cy+)のいずれかが確認されている。
- 5) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。
- 6) ND2a-1以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。
- 7) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。
- 8) 同意取得時、年齢は20歳以上、75歳以下である。
- 9) Performance status (ECOG) が0または1である。
- 10) 登録時、手術施行から21日以上、56日以内である。
(登録日を規準とし、3週前と8週前の同一曜日は可とする)
- 11) 主要臓器機能が保たれ、以下の規準をすべて満たしている。
(登録前14日以内の最新の検査値を用いる。登録日を規準とし、2週前の同一曜日は可とする)
 - ・ ヘモグロビン 9.0 g/dl以上
 - ・ 白血球数 3,000/mm³以上ならびに好中球数 1,500/mm³以上
 - ・ 血小板数 10万/mm³以上
 - ・ AST及びALT とともに100 IU/L以下
 - ・ 総ビリルビン 1.5 mg/dl以下
 - ・ 血清クレアチニン 1.5 mg/dl以下
 - ・ クレアチニン・クリアランス60 ml/min（実測値またはCockcroft-Gaultの式を用いる）以上
- 12) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス（PaO₂）≥70Torrまたは経皮酸素飽和度（SpO₂）≥95%。
- 13) 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。

0.3.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がんならびに無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし、局所療法により治癒と判断される子宮頸部のcarcinoma in situ、内視鏡で治癒切除が可能な胃癌・大腸癌、及び悪性黒色腫以外の、局所切除可能な皮膚癌は活動性の重複がんに含まれない）。
ただし、切除肺に重複する非小細胞肺癌を認めても、完全切除されていた場合は適格とする。
- 2) 過去にシスプラチン、ペメトレキセド、ビノレルビンの投与歴を有する。
- 3) 葉酸及びビタミンB12の投与が不可能な患者。
- 4) 重篤な術後合併症（術後感染症、縫合不全など）を有する。
- 5) 胸部CTで明らかな間質性肺炎と考えられる間質性陰影を認める。
- 6) 活動性感染症を有する患者。
- 7) プレドニゾロン換算で10 mg/日より高用量のステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を要する患者及び免疫抑制剤を使用中の患者。プレドニゾロン換算で10 mg/日に相当するステロイド内服中の患者は許容する。
- 8) 妊娠中または授乳中の女性、本試験プロトコル治療中及び終了後から6ヵ月間に避妊の意思のない患者。
- 9) 重篤な薬剤過敏症の既往がある患者。
- 10) その他の重篤な合併症を有する患者。
- 11) その他、担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断した患者。

0.4. 治療

ビノレルビン+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（80 mg/m²）、第1、8日目にビノレルビン（25 mg/m²）を点滴静注する。ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群では、第1日目にシスプラチン（75 mg/m²）、ペメトレキセド（500 mg/m²）を点滴静注する。これを1コースとして3週（21日）間隔で繰り返し投与する（4コース）。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数： 800例（A群：ビノレルビン+シスプラチン併用療法群400例、
B群：ペメトレキセド+シスプラチン併用療法群400例）

登録期間： 3年（2012年1月から2016年12月）

追跡期間： 登録終了後5年

総研究期間： 10年

※※ただし、患者の登録状況により期間を延長、もしくは短縮することがある。

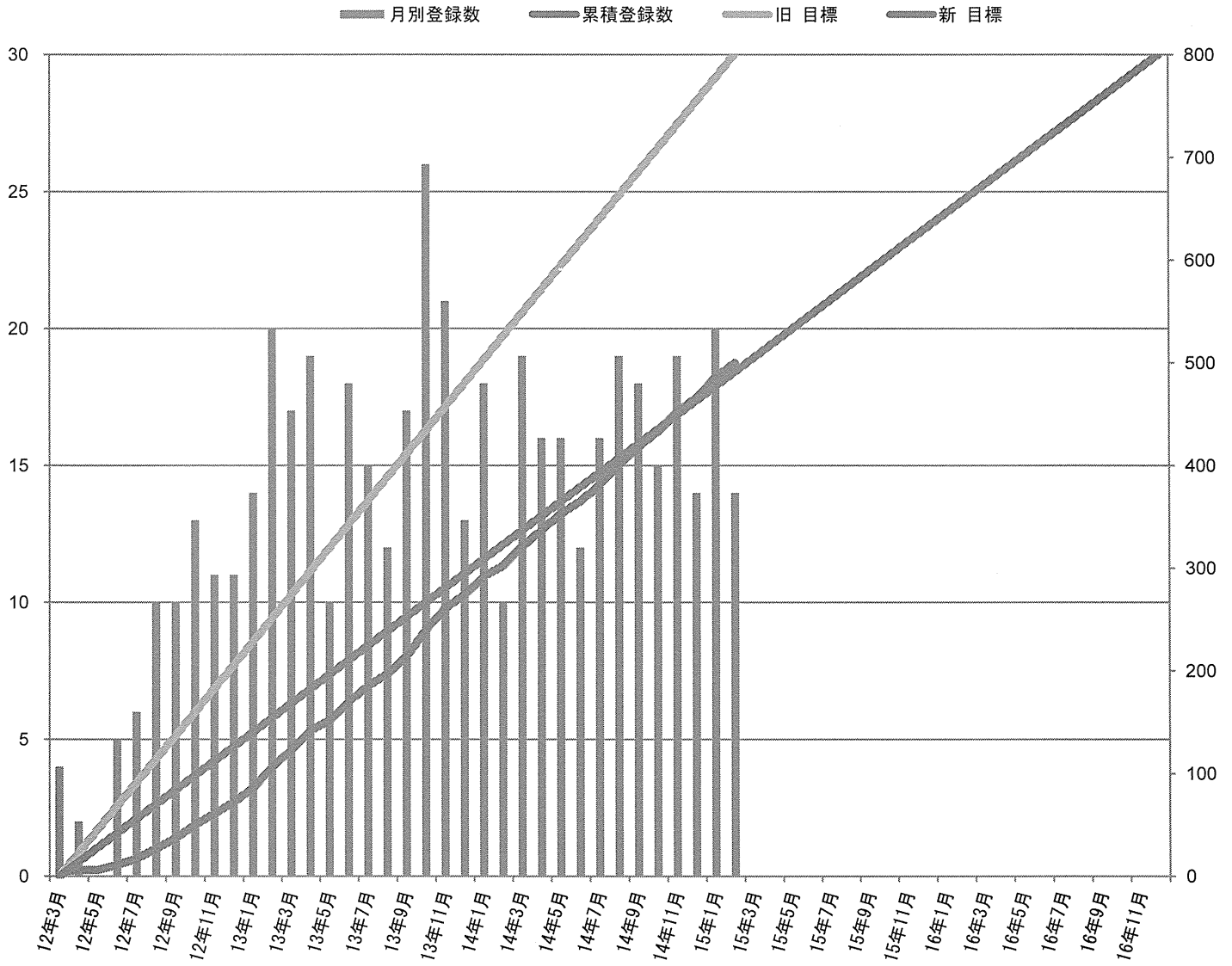
1. 登録状況

登録例 505 例 (2015 年 3 月 9 日 現在)

1.1 参加施設別登録数

グループ	施設名	登録数	配送 契約	倫理委員会 承認年月日
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	新潟県立がんセンター	32	済	2011/12/15
西日本がん研究機構 (WJOG)	静岡県立静岡がんセンター	30	済	2011/8/4
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	国立病院機構九州医療センター	28	済	2011/12/28
瀬戸内肺癌研究会	国立病院機構四国がんセンター	26	済	2012/2/22
西日本がん研究機構 (WJOG)	仙台厚生病院	23	済	2012/3/22
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	東京医科大学病院	23	済	2012/2/29
西日本がん研究機構 (WJOG)	大阪市立総合医療センター	22	済	2011/12/22
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	国立がん研究センター東病院	22	済	2012/3/28
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	神奈川県立がんセンター	20	済	2011/10/31
西日本がん研究機構 (WJOG)	近畿大学医学部附属病院	16	済	2012/2/13
中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG)	名古屋大学医学部附属病院	16	済	2012/2/1
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	がん感染症センター都立駒込病院	13	済	2012/2/20
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	京都大学医学部附属病院	12	済	2012/4/5
西日本がん研究機構 (WJOG)	兵庫県立がんセンター	12	済	2012/4/3
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	埼玉県立がんセンター	12	済	2012/6/22
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	順天堂大学医学部附属順天堂医院	12	済	2012/1/24
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	倉敷中央病院	11	済	2012/4/12
西日本がん研究機構 (WJOG)	広島市立市民病院	11	済	2011/12/2
西日本がん研究機構 (WJOG)	広島大学病院	11	済	2012/4/5
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	神奈川県立循環器呼吸器病センター	11	済	2011/10/18
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	虎の門病院	10	済	2012/4/4
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	横浜市立市民病院	9	済	2011/12/2
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	日本赤十字社和歌山医療センター	8	済	2012/1/30
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	神戸市立医療センター中央市民病院	8	済	2012/8/13
西日本がん研究機構 (WJOG)	産業医科大学病院	8	済	2013/6/5
西日本がん研究機構 (WJOG)	愛知県がんセンター中央病院	7	済	2011/12/20
西日本がん研究機構 (WJOG)	大阪市立大学医学部附属病院	7	済	2011/12/22
西日本がん研究機構 (WJOG)	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	6	済	2012/9/24
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	千葉大学医学部附属病院	6	済	2011/11/21
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	九州大学病院	6	済	2013/8/23
瀬戸内肺癌研究会	鳥取大学医学部附属病院	6	済	2013/8/9
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	長崎大学病院	5	済	2012/10/22
瀬戸内肺癌研究会	岡山大学病院	5	済	2012/2/28
瀬戸内肺癌研究会	国立病院機構山口宇部医療センター	5	済	2012/2/28
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	5	済	2012/6/20
中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG)	名古屋第一赤十字病院	5	済	2011/12/20
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	国立病院機構九州がんセンター	4	済	2012/1/27
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	熊本大学医学部附属病院	4	済	2012/1/24
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	埼玉医科大学国際医療センター	4	済	2012/1/13
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	帝京大学	4	済	2013/10/19
西日本がん研究機構 (WJOG)	和歌山県立医科大学	4	済	2014/4/9
中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG)	名古屋医療センター	3	済	2012/7/11
瀬戸内肺癌研究会	川崎医科大学附属病院	3	済	2013/7/12
東京がん化学療法研究会 (TCOG)	信州大学医学部附属病院	3	済	2013/6/4
九州肺癌研究機構 (LOGIK)	大分大学医学部附属病院	3	済	2013/6/12
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	北野病院	2	済	2013/6/25
西日本がん研究機構 (WJOG)	がん研究会有明病院	2	済	2013/6/14
中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG)	名古屋第二赤十字病院	0	済	2013/5/28
西日本がん研究機構 (WJOG)	岐阜市民病院	0	済	2014/1/31
日本・多国間臨床試験機構 (JMTO)	国立病院機構姫路医療センター	0		
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	横浜市立大学附属市民総合医療センター	0		
胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG)	千葉県がんセンター	0		

1.2 集積ペース



2. 今回の作業内容

2.1 対象症例

2.1.1 第3回モニタリング対象症例

登録番号 001 ~ 400

2.1.2 CRF または DCF の未回収により患者背景集計から除外された症例

18 例

2.1.3 CRF または DCF の未回収により安全性の解析から除外された症例

16 例

2.1.4 CRF または DCF の未回収により生存および無増悪の解析から除外された症例

0 例

2.2 作業内容

- ①CRF 回収状況の確認
- ②追跡調査
- ③CRF の督促
- ④データ入力
- ⑤目視チェック
- ⑥ロジカルチェック
- ⑦DCF 発行および回収
- ⑧データ修正
- ⑨データ固定
- ⑩集計および解析

2.3 作業経過

内容	日付
登録開始	2012/3/14
400 例目登録	2014/8/28
追跡調査実施	2013/11/4
CRF レビュー実施	2015/1/19
データ固定	2015/2/13
解析結果受領	2015/3/5

2.3 対象症例 CRF 回収状況 (2014/11/21 現在。ただし追跡調査用紙は 1/5 受領分まで)

2.3.1 回収状況

	症例数 (Total:400)
全部回収	369
一部未回収	31
全部未回収	0

2.3.2 未回収状況詳細

*○: 全部回収, △: 一部未回収, ×: 全部未回収 グレー: 治療中の可能性などのため不問

登録番号	施設名	登録時記録用紙	治療記録	治療終了報告用紙
236	新潟県立がんセンター	×	×	×
241	新潟県立がんセンター	×	×	×
251	新潟県立がんセンター	×	×	×
253	新潟県立がんセンター	×	×	×
275	新潟県立がんセンター	×	×	×
315	新潟県立がんセンター	×	×	×
319	新潟県立がんセンター	×	×	×
357	新潟県立がんセンター	×	×	×
370	新潟県立がんセンター	×	×	×
372	新潟県立がんセンター	×	×	×
393	新潟県立がんセンター	×	×	×
399	新潟県立がんセンター	×	×	×
233	財団法人倉敷中央病院	○	△	×
242	財団法人倉敷中央病院	○	△	×
249	財団法人倉敷中央病院	○	△	×
293	財団法人倉敷中央病院	○	△	×
345	財団法人倉敷中央病院	○	△	×
207	大阪市立大学医学部附属病院	○	×	×
228	大阪市立大学医学部附属病院	○	×	×
261	大阪市立大学医学部附属病院	×	×	×
257	京都大学医学部附属病院	○	×	×
294	京都大学医学部附属病院	○	×	×
400	京都大学医学部附属病院	×	×	×
203	広島市立広島市民病院	○	△	×
209	広島市立広島市民病院	○	○	×
359	広島市立広島市民病院	×	×	×
262	産業医科大学病院	△	○	×
310	産業医科大学病院	×	○	○
326	岡山大学病院	×	×	×
348	日本赤十字社和歌山医療センター	○	△	×
392	がん感染症センター都立駒込病院	○	×	×

2.4 対象症例 DCF 回収状況 (2014/2/13 現在)

2.4.1 回収状況

	症例数 (Total:400)
依頼数	256
全部回収	255
一部未回収	1
未回収	0

2.4.2 未回収状況詳細

施設名	症例数	モニタリング対象症例数
日本赤十字社和歌山医療センター	1	82

3. 背景因子

3.1 登録時の背景因子

対象：001～400

	A群 n=199	B群 n=201	合計 n=400
性別（割付調整因子）			
男	122 (61.3%)	123 (61.2%)	245 (61.3%)
女	77 (38.7%)	78 (38.8%)	155 (38.8%)
年齢（割付調整因子）			
70歳未満	161 (80.9%)	162 (80.6%)	323 (80.8%)
70歳以上	38 (19.1%)	39 (19.4%)	77 (19.3%)
年齢			
中央値	64.0	64.0	64.0
範囲	33～75	28～75	28～75
病期（割付調整因子）			
II	92 (46.2%)	94 (46.8%)	186 (46.5%)
II A	60	66	126
II B	32	28	60
III A	107 (53.8%)	107 (53.2%)	214 (53.5%)
EGFR 遺伝子変異（割付調整因子）			
あり（Exon19の欠失、Exon21のL858R点突然変異の複数選択可）	42 (21.1%)	43 (21.4%)	85 (21.3%)
Exon19の欠失	23	23	46
Exon21のL858R点突然変異	20	21	41
なし	157 (78.9%)	158 (78.6%)	315 (78.8%)
Exon19の欠失またはExon21のL858R点突然変異なし	157 (78.9%)	158 (78.6%)	315 (78.8%)
PS			
0	151 (75.9%)	154 (76.6%)	305 (76.3%)
1	48 (24.1%)	47 (23.4%)	95 (23.8%)

3.2 治療前報告の背景因子

対象： 症例登録番号 001～400 のうち、登録時記録用紙が回収された 382 例（DCF 未回収症例は除外）

	A 群 n=190	B 群 n=192	合計 n=382
腫瘍径			
中央値	30.0	32.5	32.0
範囲	7～120	2～210	2～210
組織型（複数選択可）			
腺癌	180 (94.7%)	181 (94.3%)	361 (94.5%)
大細胞癌	6 (3.2%)	5 (2.6%)	11 (2.9%)
腺扁平上皮癌	3 (1.6%)	4 (2.1%)	7 (1.8%)
その他	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.8%)
切除断端			
陰性	190 (100.0%)	191 (99.5%)	381 (99.7%)
陽性	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
術後病理病期			
T			
TX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
T0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
T1a	26 (13.7%)	22 (11.5%)	48 (12.6%)
T1b	32 (16.8%)	29 (15.1%)	61 (16.0%)
T2a	70 (36.8%)	74 (38.5%)	144 (37.7%)
T2b	21 (11.1%)	18 (9.4%)	39 (10.2%)
T3	38 (20.0%)	44 (22.9%)	82 (21.5%)
T4	3 (1.6%)	5 (2.6%)	8 (2.1%)
N			
NX	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
N0	41 (21.6%)	34 (17.7%)	75 (19.6%)
N1	52 (27.4%)	62 (32.3%)	114 (29.8%)
N2	97 (51.1%)	96 (50.0%)	193 (50.5%)
N3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
病期分類			
II A	55 (28.9%)	60 (31.3%)	115 (30.1%)
II B	31 (16.3%)	27 (14.1%)	58 (15.2%)
III A	104 (54.7%)	105 (54.7%)	209 (54.7%)
EGFR 遺伝子変異			
(Exon19 の欠失、Exon21 の L858R 点突然変異の複数選択可)			
Exon19 の欠失	22	21	43
Exon21 の L858R 点突然変異	18	19	37
Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異 なし	151	153	304

	A 群 n=190	B 群 n=192	合計 n=382
術式			
肺全摘術	4 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
肺葉切除術 (複数選択可)	186 (97.9%)	192 (100.0%)	378 (99.0%)
右上	63	67	130
右中	17	19	36
右下	42	54	96
左上	49	32	81
左下	27	29	56
合併切除の有無			
なし	154 (81.1%)	165 (85.9%)	319 (83.5%)
あり	32 (16.8%)	27 (14.1%)	59 (15.4%)
原発巣の占居部位 (複数選択可)			
右上葉	62	66	128
右中葉	12	14	26
右下葉	40	54	94
左上葉	51	32	83
左下葉	28	29	57
その他	0	0	0
リンパ節郭清			
ND2a-1	68 (35.8%)	72 (37.5%)	140 (36.6%)
ND2a-2	117 (61.6%)	117 (60.9%)	234 (61.3%)
ND2b	4 (2.1%)	2 (1.0%)	6 (1.6%)
ND3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
術後合併症の有無			
なし	180 (94.7%)	175 (91.1%)	355 (92.9%)
あり	10 (5.3%)	17 (8.9%)	27 (7.1%)
心電図異常 (登録時)			
なし	153 (80.5%)	153 (79.7%)	306 (80.1%)
あり	30 (15.8%)	28 (14.6%)	58 (15.2%)
未検査	6 (3.2%)	11 (5.7%)	17 (4.5%)
胸部 X 線異常 (登録時)			
なし	139 (73.2%)	147 (76.6%)	286 (74.9%)
あり	16 (8.4%)	10 (5.2%)	26 (6.8%)
未検査	2 (1.1%)	3 (1.6%)	5 (1.3%)

ND1b: 255, 267

3.2.1 既往歴の有無

	A 群 n=190	B 群 n=192	合計 n=382
なし	127 (66.8%)	126 (65.6%)	253 (66.2%)
あり	63 (33.2%)	66 (34.4%)	129 (33.8%)

3.2.2 既往歴ありの内訳 (項目での集計)

	A 群	B 群	合計
胃潰瘍	6	3	9
高血圧症	3	6	9
糖尿病	6	3	9
胆石症	3	5	8
虫垂炎	6	2	8
子宮筋腫	4	3	7
大腸ポリープ	3	4	7
十二指腸潰瘍	2	4	6
尿路結石	1	4	5
脳梗塞	2	2	4
C型慢性肝炎	2	1	3
胃癌	2	1	3
狭心症	1	2	3
高脂血症	1	2	3
高尿酸血症	2	1	3
脂質異常症	2	1	3
心筋梗塞	2	1	3
肺結核	2	1	3
卵巣嚢腫	2	1	3
くも膜下出血	2	0	2
メニエル病	1	1	2
関節リウマチ	0	2	2
橋本病	1	1	2
自然気胸	1	1	2
小児喘息	1	1	2
心房細動	2	0	2
腎結石	1	1	2
前立腺癌	0	2	2
肺炎	2	0	2
発作性心房細動	1	1	2
腹部大動脈瘤	1	1	2
慢性閉塞性肺疾患	1	1	2
HBV キャリアー	1	0	1
Intraductal papillary-mucinous adenoma	0	1	1
wartin 腫瘍(56歳時 OP)	0	1	1
めまい	1	0	1
アトピー性皮膚炎	1	0	1
アフタ口内炎	1	0	1
アルコール性急性肝炎	0	1	1
クッシング症候群	0	1	1
シェーグレン症候群	0	1	1
パラチフス	0	1	1
胃、十二指腸潰瘍	1	0	1
右下葉肺腺癌	0	1	1
右大腿部骨腫瘍切除	0	1	1
右第2指切断形成	1	0	1
下肢静脈瘤	0	1	1
下垂体腺腫	0	1	1
冠動脈ステント留置	0	1	1
完全房室ブロック	1	0	1
急性A型肝炎	0	1	1
急性心不全	1	0	1
急性虫垂炎	0	1	1

	A 群	B 群	合計
急性膀胱炎	1	0	1
交通事故による肝臓破裂(輸血)	0	1	1
甲状腺癌	1	0	1
甲状腺機能亢進症	1	0	1
甲状腺腫瘍	0	1	1
甲状腺腫瘍(良性)	0	1	1
腰部脊柱管狭窄症	0	1	1
左下肢静脈瘤手術	1	0	1
左基底核陳旧性脳梗塞	0	1	1
左大腿濃瘍	1	0	1
左肺嚢胞	1	0	1
左膝関節症	1	0	1
左卵巣のう腫	1	0	1
子宮外妊娠	1	0	1
痔瘻	1	0	1
十二指腸潰瘍のため幽門測胃切除	0	1	1
術後肺炎	1	0	1
術前貧血(輸血)	0	1	1
心筋虚血	1	0	1
心原性脳梗塞	1	0	1
心室頻拍	1	0	1
人工股関節置換術	1	0	1
腎炎	0	1	1
腎盂腎炎	1	0	1
精巣(睾丸)癌	1	0	1
腺種様甲状腺腫	1	0	1
双極性障害	1	0	1
早期胃癌	1	0	1
早期大腸癌	1	0	1
多発性硬化症	0	1	1
大腸癌	0	1	1
大腸憩室炎	1	0	1
大動脈弁置換術	1	0	1
虫垂切除	1	0	1
直腸癌	1	0	1
痛風	0	1	1
帝王切開	0	1	1
日光角化症	0	1	1
脳出血	0	1	1
肺気腫	0	1	1
白内障	0	1	1
発作性上室性頻脈	0	1	1
非ホジキンリンパ腫	0	1	1
副鼻腔炎	1	0	1
腹膜炎	1	0	1
慢性硬膜下血腫	0	1	1
両下肢静脈瘤	0	1	1
両側白内障	1	0	1
緑内障	1	0	1
膀胱手術	1	0	1
膀胱腫瘍	1	0	1
頸椎ヘルニア	0	1	1

3.2.3 合併症の有無

	A 群 n=190	B 群 n=192	合計 n=382
なし	109 (57.4%)	112 (58.3%)	221 (57.9%)
あり	81 (42.6%)	80 (41.7%)	161 (42.1%)

3.2.4 合併症ありの内訳 (項目での集計)

	A 群	B 群	合計
高血圧症	42	45	87
糖尿病	15	10	25
高脂血症	12	10	22
狭心症	4	3	7
前立腺肥大症	1	5	6
慢性閉塞性肺疾患	3	3	6
高尿酸血症	3	3	6
脂質異常症	0	5	5
気管支喘息	2	3	5
肺気腫	4	1	5
胃潰瘍	4	1	5
C型慢性肝炎	0	3	3
緑内障	1	2	3
花粉症	1	2	3
胃炎	1	2	3
便秘	2	1	3
白内障	2	1	3
尿路結石症	2	1	3
咳嗽	2	1	3
不眠症	1	1	2
洞性頻脈	1	1	2
橋本病	1	1	2
逆流性食道炎	1	1	2
うつ病	1	1	2
慢性心不全	2	0	2
心房細動	2	0	2
両白内障	0	1	1
網膜中心静脈閉塞症	0	1	1
不安定狭心症	0	1	1
不安神経症	0	1	1
皮膚筋炎	0	1	1
皮疹(ざ瘡様)	0	1	1
肺癆	0	1	1
脳梗塞	0	1	1
乳び胸	0	1	1
内頸動脈狭窄症	0	1	1
頭痛症	0	1	1
痛風性関節炎	0	1	1
鼠径ヘルニア	0	1	1
腺腫様甲状腺腫	0	1	1
脊柱管狭窄症	0	1	1
髄膜腫	0	1	1
腎血管性高血圧	0	1	1
術後肝機能障害	0	1	1
自己免疫性肝炎	0	1	1
左頬部腫瘤	0	1	1
左反回神経マヒ	0	1	1
喉頭白斑症	0	1	1
関節リウマチ	0	1	1
肝内結石	0	1	1
下肢静脈瘤	0	1	1
下肢静脈血栓	0	1	1
黄斑変性症	0	1	1

	A 群	B 群	合計
右単径ヘルニア	0	1	1
右内頸動脈狭窄症	0	1	1
胃排出遅延	0	1	1
リウマチ	0	1	1
アレルギー性鼻炎	0	1	1
HBV 陽性	0	1	1
B 型肝炎キャリア	0	1	1
漏斗胸	1	0	1
皮疹	1	0	1
反回神経マヒ(術前より)-リンパ節転移のため	1	0	1
椎間板ヘルニア	1	0	1
続発性甲状腺機能低下症	1	0	1
心肥大	1	0	1
心筋梗塞	1	0	1
歯周病	1	0	1
坐骨神経痛	1	0	1
骨粗鬆症	1	0	1
腰部脊柱管狭窄症	1	0	1
甲状腺機能低下症	1	0	1
回転性めまい	1	0	1
バセドウ病	1	0	1
てんかん	1	0	1
アルコール性肝障害(禁酒後改善傾向)	1	0	1
HCV 抗体陽性(活動性でない)	1	0	1
HBs Ag 陽性	1	0	1
B 型慢性肝硬変	1	0	1
1 度 AV ブロック	1	0	1

3.3 割付調整因子の登録後変更一覧

※グレーは前回までに検討済み

登録番号	群	施設名	変更前	変更後
020	A 群	国立病院機構四国がんセンター	Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異 なし	Exon19 の欠失
058	A 群	名古屋第一赤十字病院	II A	III A
255	A 群	仙台厚生病院	Exon21 の L858R 点突然変異	Exon19 の欠失または Exon21 の L858R 点突然変異 なし
288	B 群	広島市立広島市民病院	II A	III A

4. 治療前中止

対象： 症例登録番号 001～400 のうち、登録時記録用紙が回収された 382 例

4.1 治療前中止症例数

	A群 n=189	B群 n=192	合計 n=381
なし	185 (97.9%)	190 (99.0%)	375 (98.4%)
あり	4 (2.1%)	2 (1.0%)	6 (1.6%)

4.2 治療前中止詳細

※グレーは前回までに検討済み

登録番号	群	施設名	登録日	中止判定日	中止理由	詳細	検討結果
001	A群	静岡県立静岡がんセンター	2012/03/14	2012/03/15	⑤同意撤回（以後のデータ収集が不可能、十分に患者の意思確認） 詳細：他の治療を希望されたため	開始日： 2012/3/16 治療内容： CDDP+VNR	<input type="checkbox"/> 採用 <input checked="" type="checkbox"/> 要問合せ ・問合せ内容： 同意撤回か再度問合せ ・施設回答： 治療開始拒否 ・結論： 中止理由を④治療開始拒否 に変更
030	A群	国立病院機構九州医療センター	2012/9/4	2012/9/4	登録後に臨床検査または臨床所見が悪化し、プロトコール治療開始に至らなかった	中止の詳細： 術後補助化学療法として臨床試験 JIPANG を検討するも、入院時採血して高度炎症所見を認め、緊急胸部 CT 施行するに左肺癌術後再発、両副腎転移、脾臓転移の再発病変を認め JIPANG 中止。	<input checked="" type="checkbox"/> 採用
161	B群	国立病院機構四国がんセンター	2013/6/11	2013/6/12	治療開始拒否	中止の詳細： 6/11 に本人に同意を取得したが、6/12 に本人の考えが変わり同意撤回された。	<input checked="" type="checkbox"/> 採用
204	B群	国立病院機構四国がんセンター	2013/09/13	2013/9/13	その他	病理所見にて腫瘍本体は腺癌 (mixed subtype) であったが、転移リンパ節に small cell lung cancer の成分あり。再度病理医、内科医、外科で再検討。混合型小細胞癌と判断し、治療前中止とした。	<input checked="" type="checkbox"/> 採用
254	A群	国立病院機構四国がんセンター	2013/11/22	2013/12/4	合併症の発症・増悪	12/4 の入院時に心タンポナーデ発症し心不全となった。同日緊急ドレナージ術施行した。重とくな合併症と判断し、治療中止が適切と判断された。	<input checked="" type="checkbox"/> 採用
266	A群	国立病院機構九州医療センター	2013/12/11	2013/12/18	治療開始拒否	登録の上、治療群もお伝えして試験開始を予定していたがご本人と家族でよく考えられた結果試験による治療は拒否されることとなった。試験ではなく通常治療として CDDP/VNR を施行することとなった。	<input checked="" type="checkbox"/> 採用

5. 治療終了

対象： 症例登録番号 001～400 のうち、治療終了報告用紙が回収された 356 例

5.1 治療終了症例数

	n=356
コース数	
1	23 (6.5%)
2	32 (9.0%)
3	21 (5.9%)
4	280 (78.7%)
中止理由	
治療開始後に再発が認められた	4
有害事象によりプロトコール治療が継続できない (①～⑤複数選択可)	38
①Grade4 の非血液毒性	5
②血清クレアチニン >2.0mg/dL	2
③2 回目の減量が必要となった	10
④担当医がプロトコール治療中止を要すると判断	20
⑤次コース開始予定日より 21 日を超えて遅延した	2
有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た	27
有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た	5
プロトコール中の死亡	1
何らかの理由により投与開始が 21 日を過ぎた	0
プロトコール違反が判明し、プロトコール治療を継続することが不適切と判断した	1
登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明し、プロトコール治療を継続することが不適切と判断した	0
医師判断による中止	0
その他	0

6. 安全性評価

6.1 重篤な有害事象に関する報告

6.1.1 TRD 症例

登録番号
237

※詳細は、6.1.2 報告詳細を参照。

6.1.2 報告詳細 (2015/1/22 現在)

登録番号	施設名	出現コース	有害事象の内容	検討結果
3	静岡県立静岡がんセンター	2	発熱性好中球減少症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議
19	名古屋大学医学部附属病院	1	嘔吐 grade3 転帰：回復 血栓塞栓症 grade3 転帰：軽快	因果関係：ともにあり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議
61	熊本大学医学部附属病院	1	気胸 grade2 転帰：回復	因果関係：なし 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
66	仙台厚生病院	終了後	肺臓炎 grade2 転帰：軽快	因果関係：ありうる 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
72	九州医療センター	2	発熱性好中球減少症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
87	四国がんセンター	2	低ナトリウム血症 grade4 転帰：軽快	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
88	近畿大学医学部附属病院	1	胃出血 grade3 転帰：回復	因果関係：なし 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
98	京都大学医学部附属病院	1	意識レベルの低下 grade2 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
137	近畿大学医学部附属病院	2	網膜剥離 grade3 転帰：回復	因果関係：なし 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議 ※厚生労働省報告案件
139	四国がんセンター	1	血栓塞栓症 grade3 転帰：軽快	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
142	九州医療センター	4	好中球減少症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要

登録番号	施設名	出現コース	有害事象の内容	検討結果
143	神奈川県立循環器呼吸器病センター	1	結腸穿孔 grade4 転帰：回復	因果関係：否定できない 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
148	兵庫県立がんセンター	2	悪心 grade3 転帰：回復 嘔吐 grade3 転帰：回復	因果関係：否定できない 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
151	兵庫県立がんセンター	3	肺塞栓症 grade3 転帰：軽快	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
154	近畿大学医学部附属病院	2	脳卒中 grade4 転帰：未回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
186	広島大学病院	2	肺感染、呼吸不全 grade4 転帰：回復 高血糖、アシドーシス grade4 転帰：回復 低ナトリウム血症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
189	東京医科大学病院	4	胆嚢炎 grade3 転帰：軽快	因果関係：なし 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議 ※厚生労働省報告案件
230	近畿大学医学部附属病院	2	クレアチニン増加 grade2 転帰：未回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
232	都立駒込病院	2	悪心 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
234	大阪市立総合医療センター	3	発熱性好中球減少症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
237	静岡県立静岡がんセンター	2	心停止 grade4 転帰：死亡	因果関係：不明 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議 ※厚生労働省報告案件
247	京都大学医学部附属病院	2	肺血栓塞栓症 grade2 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
259	横浜市立市民病院	1	血栓塞栓症 grade4 転帰：軽快	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
277	名古屋大学医学部附属病院	1	発熱性好中球減少症 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要
295	静岡県立静岡がんセンター	1	AST、ALT上昇 grade3 転帰：未回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコール改訂：不要 説明文書の改訂：不要

登録番号	施設名	出現コース	有害事象の内容	検討結果
297	九州医療センター	終了後	間質性肺炎 grade4 転帰：死亡	因果関係：不明 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要 効果安全性評価委員会にて審議 ※厚生労働省報告案件
307	四国がんセンター	3	悪心 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
330	鳥取大学医学部附属病院	3	脱水 grade4 転帰：軽快 心房細動 grade3 転帰：軽快	因果関係：ともにあり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
332	九州大学病院	1	脳血管虚血 grade2 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
352	四国がんセンター	2	高血圧 grade3 転帰：軽快	因果関係：不明 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
359	広島市立広島市民病院	2	発熱性好中球減少症 grade3 転帰：軽快	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
361	日本赤十字社和歌山医療センター	1	穿孔生腹膜炎（結腸穿孔） grade4 転帰：治癒 急性腎不全 grade3 転帰：軽快 心不全 grade4 転帰：治癒	因果関係：いずれも否定できない 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
376	愛知県がんセンター中央病院	1	尿路感染症 grade3 転帰：回復	因果関係：否定できない 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
385	静岡県立静岡がんセンター	3	肺塞栓 grade3 転帰：未回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
389	倉敷中央病院	2	肺感染 grade3 転帰：回復	因果関係：あり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
416	大阪市立総合医療センター	1	気胸 grade2 転帰：未回復	因果関係：なし 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
435	近畿中央胸部疾患センター	2	細菌性肺炎 grade3 転帰：回復 静脈血栓症 grade2 転帰：軽快	因果関係：ともになし 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
439	四国がんセンター	1	虫垂炎 grade3 転帰：回復 虫垂炎で切除した標本内に carcinoid tumor (2次癌に相当)	因果関係：否定できない 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要
457	埼玉医科大学 国際医療センター	1	肺血栓塞栓症 grade4 転帰：未回復 発熱性好中球減少症 grade3 転帰：未回復 ⁹⁴	因果関係：ともにあり 試験継続：可 プロトコル改訂：不要 説明文書の改訂：不要

6.2 有害事象

対象：症例登録番号 001～400 のうち、治療記録用紙（臨床所見および臨床検査）が回収された 384 例

6.2.1 臨床所見

両群 (n=384)

項目	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5		合計	欠損	Grade 3/4/5	
	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合			例数	割合
発熱性好中球減少症	0	0.0%	0	0.0%	18	4.7%	1	0.3%	0	0.0%	19	11	19	4.9%
便秘	189	49.2%	68	17.7%	4	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	261	11	4	1.0%
下痢	47	12.2%	13	3.4%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	62	11	2	0.5%
口腔粘膜炎	51	13.3%	10	2.6%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	62	11	1	0.3%
悪心	174	45.3%	92	24.0%	32	8.3%	0	0.0%	0	0.0%	298	11	32	8.3%
嘔吐	56	14.6%	19	4.9%	3	0.8%	0	0.0%	0	0.0%	78	11	3	0.8%
発熱	39	10.2%	2	0.5%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	42	11	1	0.3%
疲労	129	33.6%	38	9.9%	15	3.9%	0	0.0%	0	0.0%	182	11	15	3.9%
感染	6	1.6%	14	3.6%	2	0.5%	2	0.5%	0	0.0%	24	11	4	1.0%
体重減少	47	12.2%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	49	11	0	0.0%
食欲不振	157	40.9%	89	23.2%	50	13.0%	0	0.0%	0	0.0%	296	11	50	13.0%
関節痛	6	1.6%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	8	11	0	0.0%
筋肉痛	4	1.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	11	0	0.0%
末梢性運動ニューロパチー	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	11	0	0.0%
末梢性感覚ニューロパチー	12	3.1%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	14	11	0	0.0%
呼吸困難	5	1.3%	3	0.8%	2	0.5%	2	0.5%	0	0.0%	12	11	4	1.0%
肺臓炎	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	11	0	0.0%
脱毛症	69	18.0%	8	2.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	77	11	0	0.0%
皮疹	35	9.1%	14	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	49	11	0	0.0%
静脈炎	0	0.0%	49	12.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	49	11	0	0.0%
その他	8	2.1%	7	1.8%	31	8.1%	6	1.6%	1	0.3%	53	-	38	9.9%
GGT 増加	0	0.0%	0	0.0%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	2	-	2	0.5%
アシドーシス	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
アナフィラキシー	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
アレルギー反応 (ナールペン)	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
意識レベルの低下	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
胃炎 gastritis	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
胃出血	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
気胸	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
吃逆	2	0.5%	2	0.5%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	5	-	1	0.3%
急性腎不全	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
胸水	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
結腸穿孔	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	1	0.3%	0	0.0%	2	-	2	0.5%
血栓塞栓症	0	0.0%	1	0.3%	5	1.3%	1	0.3%	0	0.0%	7	-	6	1.6%
血尿	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
高血圧	0	0.0%	1	0.3%	16	4.2%	0	0.0%	0	0.0%	17	-	16	4.2%
骨折	1	0.3%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	2	-	1	0.3%
耳鳴	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
失神	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
心停止	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	1	-	1	0.3%
心不全	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	1	0.3%	0	0.0%	2	-	2	0.5%
心房細動	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
脱水	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	1	0.3%	0	0.0%	2	-	2	0.5%
頭痛	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
尿閉	0	0.0%	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	-	0	0.0%
尿路感染	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
脳血管虚血(脳梗塞)	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	0	0.0%
脳卒中	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	1	-	1	0.3%
味覚異常	2	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	-	0	0.0%
網膜剥離	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	-	1	0.3%

6.2.2 臨床検査

両群 (n=384)

項目	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5		合計	欠損	Grade 3/4/5	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合			人数	割合
白血球数	87	22.7%	110	28.6%	90	23.4%	23	6.0%	0	0.0%	310	12	113	29.4%
好中球数	49	12.8%	86	22.4%	71	18.5%	118	30.7%	0	0.0%	324	12	189	49.2%
ヘモグロビン	106	27.6%	121	31.5%	23	6.0%	0	0.0%	0	0.0%	250	12	23	6.0%
血小板数	31	8.1%	11	2.9%	4	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	46	12	4	1.0%
総ビリルビン	31	8.1%	5	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	36	12	0	0.0%
AST	58	15.1%	4	1.0%	3	0.8%	1	0.3%	0	0.0%	66	12	4	1.0%
ALT	116	30.2%	12	3.1%	10	2.6%	0	0.0%	0	0.0%	138	12	10	2.6%
クレアチニン	97	25.3%	23	6.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	121	12	1	0.3%
低 Na	191	49.7%	0	0.0%	27	7.0%	7	1.8%	0	0.0%	225	12	34	8.9%
高 Na	2	0.5%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	3	12	1	0.3%
低 K	70	18.2%	0	0.0%	13	3.4%	1	0.3%	0	0.0%	84	12	14	3.6%
高 K	106	27.6%	10	2.6%	6	1.6%	1	0.3%	0	0.0%	123	12	7	1.8%