

縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期非扁平上皮非小細胞肺癌

に対する術前導入療法としての

Cisplatin (CDDP) + Pemetrexed (PEM) + Bevacizumab (BEV)

併用療法もしくは、CDDP + PEM + 同時胸部放射線照射 (45Gy) 後の手

術のランダム化比較第 II 相試験

実施計画書

A randomized phase II trial of induction CDDP + PEM + BEV versus CDDP + PEM with concurrent radiotherapy followed by surgical resection in patients with pathologically confirmed stage IIIA-N2 non-squamous-cell non-small cell lung cancer.

(Personalized Induction Therapy Clinical Trial-1, PIT-1)

Ver. 1.4

先進臨床試験呼吸器外科グループ

Advanced Clinical Trial chest surgery Group (ACTG)

研究代表者

広島大学病院 呼吸器外科

岡田 守人

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

研究事務局

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器外科

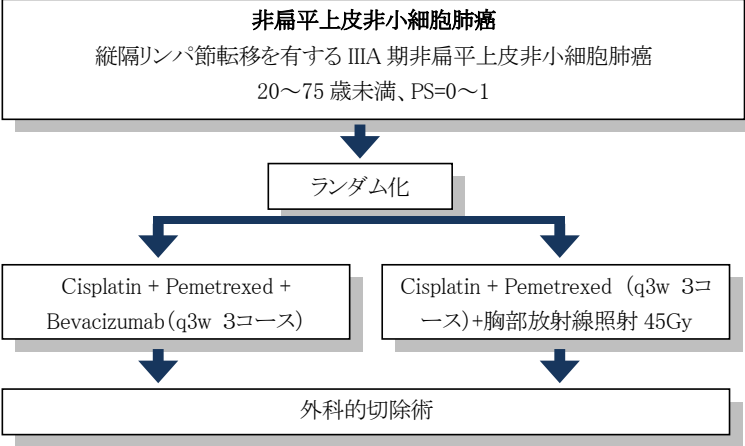
高持 一矢

〒113-8431 東京都文京区本郷3丁目1-3

プロトコール改訂履歴

Version	Date	
1.0	2013/8/16	JORTC プロトコール審査委員会 承認
1.0	2013/9/20	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認
1.1	2013/10/01	JORTC 独立データモニタリング委員会 承認
1.1	2013/10/18	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認
1.2	2013/12/05	JORTC 独立データモニタリング委員会 承認
1.2	2013/12/27	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認
1.3	2014/8/5	JORTC 独立データモニタリング委員会 承認
1.3	2014/10/3	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認
1.4	2016/11/10	JORTC 独立データモニタリング委員会 承認
1.4	2016/XX/XX	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院倫理委員会 承認

0. 概要

プロトコル タイトル	縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期非扁平上皮非小細胞肺癌に対する術前導入療法としての Cisplatin (CDDP)+ Pemetrexed (PEM)+ Bevacizumab (BEV) 併用療法もしくは、CDDP + PEM + 同時胸部放射線照射 (45Gy) 後の手術のランダム化比較第 II 相試験
シエーマ	 <pre> graph TD A["非扁平上皮非小細胞肺癌 縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期非扁平上皮非小細胞肺癌 20~75 歳未満、PS=0~1"] --> B[ランダム化] B --> C["Cisplatin + Pemetrexed + Bevacizumab (q3w 3コース)"] B --> D["Cisplatin + Pemetrexed (q3w 3コース) + 胸部放射線照射 45Gy"] C --> E[外科的切除術] D --> E </pre>
目的	<p>縦隔リンパ節転移を有する IIIA 期非扁平上皮非小細胞肺癌に対する術前化学療法 (CDDP + PEM + BEV) もしくは術前同時化学放射線療法 (CDDP + PEM + RT45Gy) 後の手術の有効性、安全性を多施設共同ランダム化比較第 II 相試験で比較検討する。</p> <p>(1) 主要エンドポイント : 2 年無増悪生存割合</p> <p>(2) 副次的エンドポイント : 5 年無増悪生存割合、2 年・5 年全生存割合、治療完遂割合 (すべてのプロトコル治療の完遂割合)、完全切除施行割合、術前導入療法前後の画像診断による奏効割合、有害事象発生割合、組織学的治療効果 (E_t)、ダウンステージ割合、腫瘍マーカー (CEA/CYFRA) の推移、導入療法前後での FDG-PET 所見 (SUV_{max} 値) の推移</p>
対象	<p>登録時に下記選択規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。</p> <p>【選択規準】</p> <p>以下の規準をすべて満たす患者を対象とする。なお、性別は問わない。</p> <p>(1) 喀痰細胞診を除く原発巣もしくは転移リンパ節から採取した検体 (組織診もしくは細胞診) によって、病理学的に非扁平上皮非小細胞肺癌と診断されている。</p> <p>(a) 混在型の場合は主たる組織型に分類する。ただし、小細胞肺癌を含む場合は登録不可とする。</p> <p>(b) 形態学的に診断が難しい症例については TTF-1, p40 などの免疫染色を行って、最新 WHO 分類 (4th) に則って分類する。</p> <p>本試験では NSCLC, favour SCC は扁平上皮癌、NSCLC, favour ADC および NSCLC, NOS は非扁平上皮癌とする。</p> <p>(2) 縦隔リンパ節転移を有する IIIA である。但し、縦隔リンパ節転移の病理学的評価は必須とする。(病理学的に N2 が証明されていれば、CT 上縦隔リンパ節の腫大が認められない場合も登録可とする。)</p> <p>*cN の評価は、登録前の胸部 CT による size criteria (短径 10mm 以上を転移陽性と診断) に基づいて行う。cN0, cN1 であっても病理学的に pN2 を証明できていれば、cN0 or cN1 (pN2) に割り付けされ、登録可能である。Single N2 とは、登録前の胸部 CT で 1 個の縦隔リンパ節に短径 10mm 以上の腫大を認めた場合をさす。</p> <p>(3) 対象となる肺癌に対する治療の既往が無い。</p> <p>(4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。</p> <p>(5) ECOG performance status (PS) が 0-1 である。</p> <p>(6) 切除後の予測残存一秒量が 800ml 以上である。</p> <p>(術後予測一秒量 = 術前一秒量 × (全区域数 - 予定切除区域数) / 全区域数)</p>

	<p>(7) 主要臓器機能が保持されている。すなわち臨床検査結果が以下の規準を満たす。 登録前 14 日以内のデータ。2 週間前の同一曜日は可とする。ただし、心電図においては登録前 28 日以内のデータも可とする)</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 好中球数 : 1,500 /mm³ 以上 ② ヘモグロビン : 9.0 g/ dL 以上 ③ 血小板数 : 10 万 /mm³ 以上 ④ PT-INR : 1.5 以下 ⑤ 総ビリルビン : 2.0 mg/dL 以下 ⑥ AST : 100 IU/L 以下 ⑦ ALT : 100 IU/L 以下 ⑧ 血清アルブミン : 3.0 g/dL 以上 ⑨ 血清クレアチニン: 1.2 mg/dL 以下 ⑩ クレアチニンクリアランス :60ml/min 以上 (Cockcroft-Gault 式または 24 時間蓄尿法) ⑪ 尿蛋白 : 1+以下 ⑫ 経皮酸素飽和度 SpO₂ :93%以上(Room air) ⑬ 心電図:心電図上、臨床的に問題となる異常所見がない。 <p>(8) 本試験の参加について、文書で本人の同意が得られている。</p> <p>【除外規準】 以下の規準のいずれかに抵触する患者は、本試験から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重度又はコントロールが困難な全身疾患(高血圧や糖尿病等)の合併を有する。 (2) 喀血(目安 ; 1 回あたり 2.5 cc 程度以上の呼吸器からの出血)又は以下の血痰の既往・合併を有する。 <ol style="list-style-type: none"> ① 継続的に(1 週間以上)発現する血痰、あるいはその既往を有する。 ② 内服止血剤の継続的な投与歴がある、あるいは継続的な投与を要する血痰が認められる。 ③ 注射止血剤の投与歴がある、あるいは投与を要する血痰出血傾向(凝固障害等)が認められる。 (3) 出血傾向(凝固障害等)が認められる。 (4) 画像上、肺病巣の明らかな空洞化および大血管への浸潤が認められる。 (5) 症状を有する脳血管障害の合併、あるいは登録 1 年以内の既往を有する。 (6) 未治療の骨折(骨粗鬆症に伴う圧迫骨折等は除く)又は高度の創傷を有する。 (7) 抗生物質、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を要する感染症を合併している。 (8) HBs 抗原陽性である。 (9) 登録前 10 日以内にヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリンなどの抗凝固薬、アスピリン、プラビックスなどの抗血小板薬(324mg/日以下のアスピリンを除く)の投与を行っている、又は試験期間中に投与が必要である。 (10) コントロール不能な消化性潰瘍を有する。消化管からの新鮮出血、腸管麻痺、腸閉塞を有する。 (11) 消化管穿孔又は憩室炎の合併あるいは登録前 1 年以内の既往を有する。 (12) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、治療を有する不整脈を有する。登録前 1 年以内に心筋梗塞の既往を有する。 (13) 下痢を持続的に有する。(登録時点で 1 日 3 回以上の水様便がある) (14) プラチナ製剤あるいは他の抗体製剤に対して重篤な過敏症の既往歴を有する。あるいは、他の薬剤に対して重篤な薬物アレルギーを有する。 (15) 治験薬あるいは未承認薬の投与を行っている。 (16) 胸部 CT 上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する。 (17) 本試験の対象となる肺癌以外の悪性腫瘍を有する。(但し、以下は登録可とする) <ol style="list-style-type: none"> ① 治療終了から3年以上経過し、明らかな再発がなく、病勢がコントロールされていると考えられる悪性腫瘍 ② 局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌) (18) 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性、もしくは避妊する意思がない。 (19) その他医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した場合。
治療	<p>A 群:術前化学療法(CDDP + PEM + BEV)</p> <p>B 群:術前同時化学放射線療法(CDDP + PEM + 胸部放射線照射 45Gy)</p> <p>以上の導入療法後、外科的切除術を実施する。</p> <p>試験の中止規準</p> <p>A 群、B 群いずれかで 10% (4 例)を超える治療関連死亡(TRD)が出た場合は発現した群を試験中止とする。</p> <p>両群ともに 10% (4 例)を超える治療関連死亡(TRD)が出た場合は試験中止とする。</p>

予定症例数	全体 80 例
研究期間	登録期間:5 年、追跡期間:5 年、総研究期間:10 年