

山本小班 インターグループ試験

特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対する カルボプラチン + nab-パクリタキセル + ニンテダニブ療法と カルボプラチン + nab-パクリタキセル療法の ランダム化第 II 相試験 (J-SONIC)

A randomized phase II study of carboplatin plus nab-paclitaxel with or without nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis

Japanese Intergroup Study of Nintedanib for NSCLC with IPF (J-SONIC)

実施計画書

研究代表者: 岡本 勇

九州大学病院 呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

研究事務局: 大坪 孝平

九州大学病院 呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

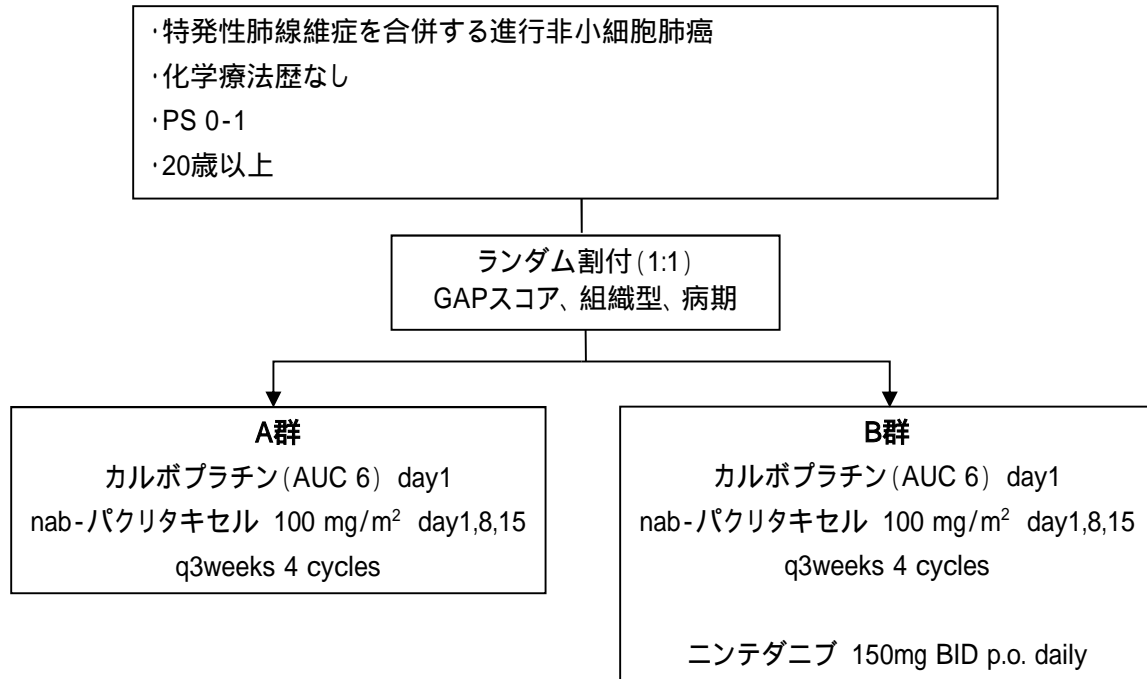
統計解析責任者: 岸本 淳司

九州大学 医学研究院 次世代医療研究開発講座

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

特発性肺線維症 (IPF) を合併する進行期非小細胞肺癌を対象として、カルボプラチン + nab-パクリタキセル療法に比してカルボプラチン + nab-パクリタキセルにニンテダニブを併用することの有効性、安全性を評価する。

・Primary endpoint:

IPF の急性増悪発現までの期間*

・Secondary endpoints:

IPF の急性増悪発現までの期間**

IPF の無増悪生存期間

IPF の急性増悪発現率

12 週後努力肺活量 (FVC) 低下率

QOL

奏効割合

非小細胞肺癌の無増悪生存期間

全生存期間、

治療成功期間

有害事象発生割合

*:非小細胞肺癌に対する 2 次治療開始を打ち切りとしない解析

** :非小細胞肺癌に対する 2 次治療開始を打ち切りとした解析

および死亡を競合イベントとした競合リスク解析

0.3 対象

特発性肺線維症(IPF)を合併する進行非小細胞肺癌

0.4 治療

A 群:カルボプラチン + nab-パクリタキセル併用療法 (CBDCA + nab-PTX)

カルボプラチン(AUC 6)を Day1、nab-パクリタキセル(100 mg/m²)を Day1、8、15 に点滴投与する。3 週を 1 サイクルとして 4 サイクル行う。

B 群:カルボプラチン + nab-パクリタキセル + ニンテダニブ併用療法 (CBDCA + nab-PTX+nintedanib)

カルボプラチン(AUC 6)を Day1、nab-パクリタキセル(100 mg/m²)を Day1、8、15 に点滴投与する。ニンテダニブ(150mg、1 日 2 回)は、1 コース目の Day1 より連日経口投与する。カルボプラチン + nab-パクリタキセルによる化学療法は 3 週を 1 サイクルとして 4 サイクル継続する。

化学療法 4 サイクル後も、ニンテダニブ(150 mg 1 日 2 回 連日投与)の経口投与は治療中止規準に該当するまで継続する。

0.5 適格規準(症例登録の際は除外基準について本文を参照すること)

以下のすべての条件を満たすものとする。

【IC】

- 1) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
- 2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。

【組織型と肺がんの広がり】

- 3) 細胞診もしくは組織診で非小細胞肺癌であることが確認されている。
- 4) 臨床病期 期、 期または術後再発例。
- 5) 測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 有症状の脳転移がない(ただし、2 週間の経過で症状の増悪を認めない脳転移症例は登録可)。
- 7) コントロール不良な心嚢液貯留、胸水、腹水、上大静脈症候群、脊髄圧迫症のいずれも有さない。ただし、胸水に関しては、タルク、抗菌薬、OK432(これ以外の抗がん剤は不可)の胸腔内注入後、排水を中止して 14 日経過した時点で、Grade 3 の胸水がみられない場合は登録可とする。

【肺癌に対する前治療】

- 8) 化学療法未施行。
ただし、EGFR 遺伝子変異陽性症例における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤、ALK 融合遺伝子陽性症例における ALK チロシンキナーゼ阻害剤の使用は前治療に含めない。
術後再発症例は、術後化学療法の最終投与日より 24 週(168 日)以上経過していれば登録可とする。
- 9) ニンテダニブ、nab-パクリタキセル、免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けたことがない。
- 10) 登録前 14 日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 11) 登録前 14 日以内に局所の姑息的照射を施行されていない。
- 12) 登録前 7 日以内に切開を伴う生検、胸腔鏡下生検、外傷に対する処置が行われていない。
- 13) 登録前 7 日以内に輸血・造血因子製剤の投与を受けていない。

【併用薬剤】

- 14) 登録前 56 日間以内にピルフェニドン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンの投与を受けてない。

- 15) 登録前 14 日間以内にプレドニゾン換算で 15mg/日を超えるステロイドの全身投与(経口投与または静脈内投与)を受けていない。

【IPF の状況】

- 16) HRCT にて「肺基底部分および末梢優位に明らかな蜂巣肺所見」または「肺基底部分および末梢優位の線維化に合致する網状影かつ牽引性気管支拡張の所見」を認める。
- 17) DLco が正常予測値の 36%以上 80%未満である。
- 18) FVC が正常予測値の 50%以上である。
- 19) 室内気における SpO2 が 90%以上である。ただし、SpO2 が 90%未満の場合でも、PaO2 が 60 torr 以上であれば登録可とする。

【全身状態と検査】

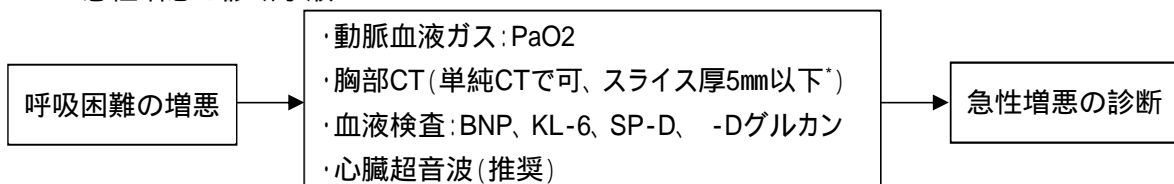
- 20) ECOG Performance status (PS)が 0 もしくは 1 である。
- 21) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日 14 日前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- 好中球数(分節核球 + 桿状核球) 1,500 /mm³
 - ヘモグロビン 9.0 g/dL
 - 血小板数 10 × 10⁴ /mm³
 - 総ビリルビン 1.5 mg/dL
 - AST 100 IU/L
 - ALT 100 IU/L
 - 血清クレアチニン 2.0 mg/dL
 - PT-INR 2
 - 蛋白尿 Grade1 (CTCAE ver 4.0 に従う)

0.6 本試験における IPF 急性増悪の定義

以下のすべてを満たす場合を IPF の急性増悪と定義する

- 1) およそ 1 か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症
- 2) 胸部 CT で両側スリガラス影またはコンソリデーションが出現する
- 3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない
- 4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない

< IPF 急性増悪の診断手順 >



*: 安全に施行できる場合は HRCT (スライス厚 2mm 以下) を推奨

0.7 症例数設定根拠

割り付け後 12 週時点での急性増悪発現割合を、カルボプラチン + nab パクリタキセル併用療法群で 12%、カルボプラチン + nab-パクリタキセル + ニンテグニブ併用療法群で 7%と仮定する。生存関数に指数分布を仮定して、上述の仮定より各群のハザードを推定する。Logrank 検定を両側 5%の有意水準で行い、症

例集積期間を3年、観察期間を1年とする設定で、検出力80%を満たす必要症例数は160例となる。若干の解析除外例の発生を考慮し、目標症例数を170例とした。

0.8 予定登録数 / 研究期間

目標登録数: 170例

登録期間: 3年。追跡期間: 最終症例登録日より1年。解析期間: 追跡期間終了後1年。

総研究期間: 5年(2017年5月~2022年5月)

0.9 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局 大坪孝平

施設名 九州大学病院 呼吸器科

住所 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel: 06-6633-7400 Fax: 06-6633-7405

E-mail: datacenter@wjog.jp

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

0.10 試験運営費用

本試験に要する費用は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の援助を受ける。

0.11 運営委員会/プロトコール作成委員会

本試験の計画、実施、解析、および発表に関する意思決定を行う。

- | | | |
|--------------------------|----------|----------------|
| 1) 肺癌臨床試験グループ連絡会代表者 | : 山本 信之 | 和歌山県立医科大学 |
| 2) 統括アドバイザー | : 中西 洋一 | 九州大学 |
| 3) 研究代表者 | : 岡本 勇 | 九州大学 |
| 4) 研究事務局 | : 大坪 孝平 | 九州大学 |
| 5) 統計解析責任者 | : 岸本 淳司 | 九州大学 |
| 6) QOL 調査事務局責任者 | : 安藤 昌彦 | 名古屋大学 |
| 7) 北東日本研究機構 (NEJSG) | : 峯岸 裕司 | 日本医科大学 |
| 8) 東京がん化学療法研究会 (TCOG) | : 峯岸 裕司 | 日本医科大学 |
| 9) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) | : 堀之内 秀仁 | 国立がん研究センター中央病院 |
| 10) 胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) | : 加藤 晃史 | 神奈川県立がんセンター |
| 11) 中日本呼吸器臨床研究機構 (CJLSG) | : 白木 晶 | 大垣市民病院 |
| 12) 西日本がん研究機構 (WJOG) | : 劔持 広知 | 静岡がんセンター |
| 13) 岡山肺癌治療研究会 (OLCSG) | : 市原 英基 | 岡山大学 |
| 14) 九州肺癌研究機構 (LOGIK) | : 大坪 孝平 | 九州大学 |
| 15) 国立病院機構 (NHO) | : 安宅 信二 | 近畿中央胸部疾患センター |