

LOGIK2001

未治療脳転移を有する進展型小細胞肺癌を対象とした
プラチナ製剤+エトポシド+デュルバルマブ(MEDI4736)併用療法の
第 II 相試験

Phase II Study of Platinum-Etoposide Durvalumab
Combination Therapy for Extensive-Stage
Small Cell Lung Cancer with Untreated Brain Metastases
(略称 : SPEED)

研究計画書

LOGIK 代表世話人 : 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
Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390
E-mail: okamoto.isamu.290@m.kyushu-u.ac.jp

研究代表医師 : 岡本 勇

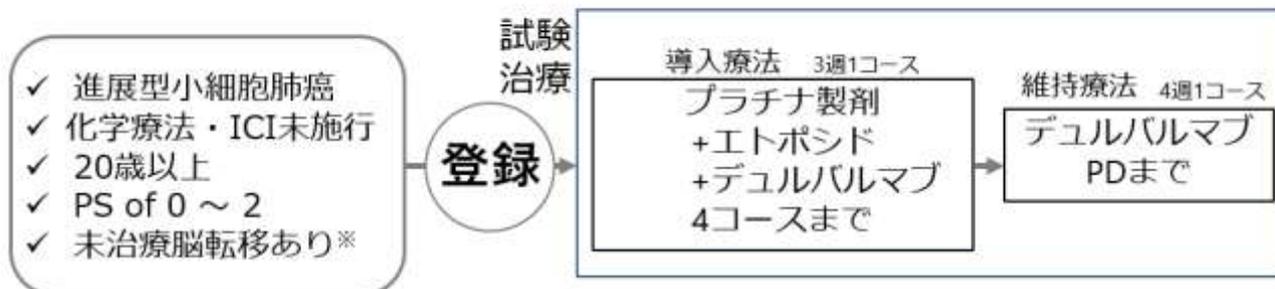
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390
E-mail: okamoto.isamu.290@m.kyushu-u.ac.jp

研究事務局 : 白石 祥理

九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390
E-mail: shiraishi.yoshimasa.258@m.kyushu-u.ac.jp

0. 概要

0.1. シェーマ



※ただし緊急に放射線治療や外科的切除を要する脳転移例は組み入れ不可能とする

0.2. 目的

進展型小細胞肺癌の脳転移に対するプラチナ製剤・エトポシド・デュルバルマブ併用療法の有効性を評価すること。

- 1) Primary endpoint : 脳転移の奏効割合 (modified RECIST criteria)
- 2) Secondary endpoints : 脳転移の無増悪生存期間、3・6・9・12ヶ月の脳転移無増悪生存割合
脳局所療法までの期間、脳転移増悪後の脳転移への局所療法の有無・方法
脳転移以外の奏効割合、脳転移以外の無増悪生存期間
全身性の奏効割合、全身性の無増悪生存期間、全生存期間、安全性

0.3. 対象

0.3.1. 適格規準

- 1) 組織診または細胞診で小細胞肺癌と診断された患者。
- 2) 根治照射・手術の適応とならない進展型・再発の患者。
- 3) 同意取得時年齢が20歳以上。
- 4) ECOG performance status (PS) が0～2。
- 5) 本研究の対象となるがんに対する全身薬物療法歴がない。

ただし、※1の薬剤を除く化学放射線療法後再発の患者は化学療法最終投与日もしくは胸部放射線治療最終日から168日以上経過していれば適格とする。なお予防的全脳照射からの日数には制限はない。

※1 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などT細胞共刺激もしくはチェックポイント経路を特異的に標的とする薬剤。

- 6) 他のがん種に対して※1の薬剤による化学療法歴がない。
- 7) 登録前28日以内(28日前の同一曜日は可)の頭部MRI(可能な限り造影MRI)で最長径がスライス幅の2倍以上かつ5mm以上の未治療脳転移を有する。症状については、無症状もしくは、プレドニゾロン換算40mg以下のステロイドによる抗脳浮腫療法によって、1週間以上、コントロールされていれば、軽度の症状があっても登録可能とする。

-
- 8) 緊急照射・手術の適応となる脳転移を有さない。
- 9) 脳転移以外の測定可能病変の有無は問わない。
ただし、登録前 28 日以内（28 日前の同一曜日は可）の胸腹部 CT 検査実施は必須である。
- 10) 登録前に以下の先行治療又は処置をしていない、もしくは、先行治療又は処置している場合は、先行治療又は処置終了からの規定期間が経過している。
- ① 脳転移に対する定位照射・γナイフ治療
最終照射日から 1 日以上経過している（登録日と同日の最終照射日は許容しない）。
 - ② 脳転移に対する手術
手術から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の手術は許容する）。
(①②で治療した病変以外の 7)の規準を満たす未治療脳転移を有することが必要である。)
- 11) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝など）に高度な障害がなく、以下の規準を満たしている（登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、14 日前の同一曜日は可）。
- 好中球数： $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
ヘモグロビン： $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
血小板数： $\geq 100,000 /\text{mm}^3$
AST, ALT： $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal)（肝転移例は $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ ）
総ビリルビン： $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
クレアチンクリアランス： $> 40 \text{ mL/min}$ (Cockcroft-Gault 法または 24 時間蓄尿法。クレアチンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること。体表面積補正は行わないこと) 推定値で $\leq 40 \text{ mL/min}$ の場合、24 時間蓄尿法による実測値で $> 40 \text{ mL/min}$ であることが確認されれば適格とする。
- Cockcroft-Gault 式
男性： $\text{CCr} = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチン値 (mg/dL)} \}$
女性： $\text{CCr} = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチン値 (mg/dL)} \}$
 PaO_2 ： $\geq 60 \text{ torr}$ または SpO_2 ： $\geq 90\%$
- 12) 12 週以上の生存が見込まれる。
- 13) 登録時の体重が 30 kg を超えている。
- 14) 本研究登録前に研究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が得られている。

0.3.2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 活動性の重複がんを有する。重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 2 年以内の異時性重複がんであり、治療を要するものとする。
 - 2) ドレナージなどの外科的処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する。
 - 3) 活動性の B 型肝炎、活動性の C 型肝炎、活動性肺結核を有する（HBs 抗原陽性例は不適格。ただし、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性の場合、ウイルス量が感度以下で、活動性の肝炎でなければ、適格と
-

する。HCV 抗体陽性であっても、活動性の肝炎でなければ、適格とする）。

- 4) CT で明らかな間質性肺疾患がある（ただし照射野内の放射線肺臓炎の既往・器質化は許容する）。
 - 5) 同種臓器移植後の患者。
 - 6) 原発性免疫不全症候群の既往のある患者。
 - 7) 自己免疫疾患を合併している、もしくはステロイド療法を必要とした自己免疫疾患の既往がある患者。
ただし、自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している患者は、本研究に適格と認められる。コントロールされた I 型糖尿病で安定用量のインスリンレジメンの投与を受けている患者は、本研究に適格とする。湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬又は尋常性白斑で皮膚科学的症状のみを呈する患者（たとえば乾癬性関節炎の患者は除く）は、以下の条件を満たした場合、適格とする：発疹は体表面積（BSA）の 10%未満であること、低力価の外用ステロイド剤のみを要すること、過去 12 ヶ月以内に基礎症状の急性増悪がなかったこと。
 - 8) 自己免疫疾患・脳転移に対する抗浮腫療法以外で、プレドニゾン換算で 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、および免疫抑制剤を使用中の患者。
ただし、副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾン換算で 10 mg/日以下に相当するステロイド内服中の患者は許容する。COPD に対するプレドニゾン換算で 10 mg/日以下の急性ステロイド投与、起立性低血圧患者に対する鉱質コルチコイドも許容する。なお局所療法（外用・吸入・点鼻など）のステロイド投与に制限はない。
 - 9) 重篤な合併症を有する。
 - ・ 1 年以内の脳血管障害の既往がある患者。
 - ・ 頻発する一過性脳虚血発作を有する患者。
 - ・ 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、登録前 1 年以内の心筋梗塞の既往がある患者。
 - ・ 心電図で臨床的に重篤な不整脈がある（完全左脚ブロック、3 度の房室ブロック、2 度の房室ブロック）。
 - ・ 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併、あるいはその 1 年以内の既往がある患者。
 - ・ コントロール不能な消化性潰瘍がある患者。
 - ・ コントロール不良の糖尿病がある患者。など
 - 10) 28 日以内に外科手術を受けた患者（登録日の 4 週前の同一曜日の治療は許容する）。ただし、症状緩和のための孤立病変に対しての局所手術は許容する。
 - 11) 治療開始前 30 日以内に生ワクチンの接種を受けた患者。
 - 12) シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、デュルバルマブの成分・添加物を含む薬剤に過敏症を有する患者。
 - 13) 臨床上問題となる精神疾患により本研究への登録が困難と判断される。
 - 14) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない。パートナーの妊娠を希望する男性。
 - 15) その他、担当医師が不相当と判断した患者。
-

0.4. 治療

<プラチナ製剤+エトポシド+デュルバルマブ併用療法>

カルボプラチンまたはシスプラチン+エトポシド+デュルバルマブ導入療法を3週間を1サイクルとして、4サイクル実施する。その後は、デュルバルマブ単剤で4週間を1サイクルとしてPDになるまで維持療法を継続する。

<導入療法>

カルボプラチン (AUC 5)もしくはシスプラチン (80 mg/m²*) day 1

エトポシド (80 または 100 mg/m²***) day 1, 2, 3

デュルバルマブ (1500 mg***) day 1 Q3W 4 サイクル

<維持療法>

デュルバルマブ (1500 mg***) day 1 Q4W PD まで

*75 歳以上、PS2、Ccr : 60 mL/min 未満のいずれかの場合はカルボプラチンを使用すること。

**75 歳以上もしくは PS2 の場合、投与量は 80 mg/m² とすること。

***ただし、体重 30 kg 以下となった場合の投与量は 20 mg/kg (体重) とすること。

0.5. 予定登録数と研究期間

- ・ 予定登録患者数 : 50 例
- ・ 登録期間 : 2021 年 6 月 22 日~2023 年 6 月 30 日 (2 年)
ただし、実際の患者登録の開始は、実施計画を提出し、管理者の許可後 jRCT に公表されてからとなる。
- ・ 観察期間 : 登録期間終了後 1 年 (~2024 年 6 月 30 日)
ただし、研究期間は、登録期間 2 年観察期間 1 年に及ぶため登録終了後 6 ヶ月後を目途に Primary endpoint である脳転移の奏効割合が確定した時点で奏効割合に対する主たる解析を行い公表することができる。
- ・ 解析及び総括報告書作成期間 : 観察期間終了後 1 年 (~2025 年 6 月 30 日)
- ・ 研究期間 : 2021 年 6 月 22 日~2025 年 6 月 30 日 (4 年)

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの :

研究事務局 : 白石 祥理

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390

E-mail: shiraishi.yoshimasa.258@m.kyushu-u.ac.jp

登録手順、症例報告書 (CRF) 記入、有害事象報告手順等 :

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

Tel : 092-631-2920 Fax : 092-631-2929

E-mail: logik2001-jim@cres-kyushu.or.jp

受付時間 : 平日 9 : 00~17 : 00 (土日、祝日及び年末年始を除く)

0.7. 研究運用費用

本研究はアストラゼネカ株式会社により資金が提供され、一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州) によって運営される。