LOGiK
Lung Oncology Group in Kyushu, Japan

LOGIK2002

腎機能低下進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした
カルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブ併用療法の第 II 相試験
Phase II study of carboplatin/nab-paclitaxel/atezolizumab combination therapy for advanced non-squamous NSCLC with impaired renal function
(略称：RESTART)
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

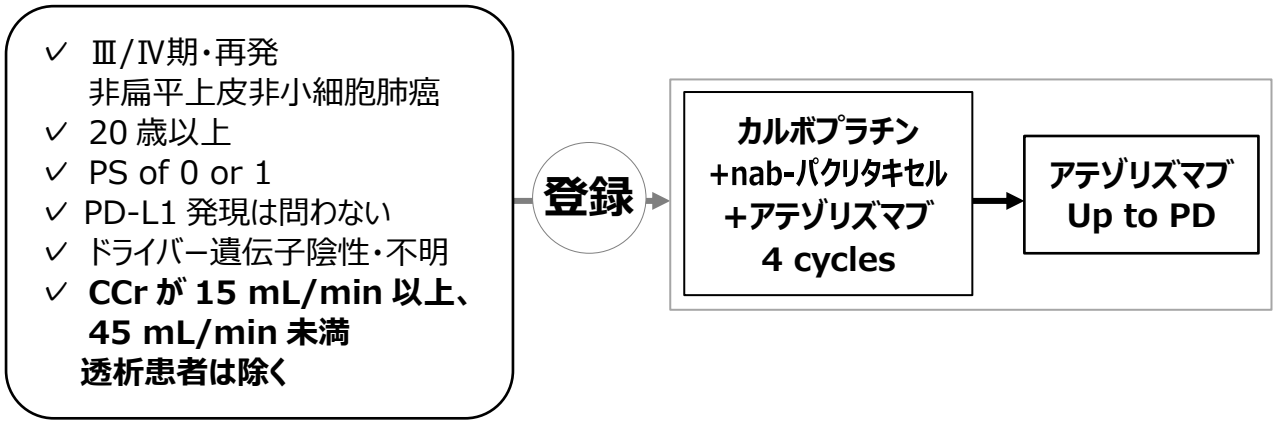
研究代表医師：岡本　勇
九州大学病院呼吸器科
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
Tel: 092-642-5378 Fax: 092-642-5390
E-mail：okamoto.isamu.290@m.kyushu-u.ac.jp

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

2021 年 02月 08 日　初版　ver.1.0
2021 年 03月 23 日　改訂　ver.1.1
2021 年 06月 17 日　改訂　ver.1.2
2022 年 03 月 17 日　改訂　ver.1.3
2022 年 07 月 06 日　改訂　ver.2.0

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

腎機能低下進行非扁平上皮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+アテゾリズマブ併用療法の有効性と安全性を評価すること。

1) Primary endpoint ：奏効割合

2) Secondary endpoints：無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間、プロトコール治療継続期間、
Dose intensity・Relative dose intensity、
安全性（有害事象発生割合、治療関連死亡発生割合、早期死亡割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、Grade 4 の腎事象の発生割合）

0.3. 対象

0.3.1. 適格規準

1) 組織診または細胞診で非扁平上皮非小細胞肺癌と診断された症例。

2) 以下の(i)～(iii)のいずれかに該当する。

(i) 根治的放射線照射不能な III 期または IV 期

(ii) 術後再発

(iii) 最終照射日から 168 日以上経過した体幹部根治的放射線照射後再発

3) 全身化学療法未施行。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症例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。また、術後 UFT の治療歴は最終投与日からの経過日数によらず登録可能とする。

※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。

4) 他のがん種に対して※1 の薬剤による化学療法歴がない。

5) 登録前 28 日以内（28 日前の同一曜日は可）の胸腹部単純 CT 検査、または頭部単純 MRI 検査で測定可能病変を有する。（造影 CT・MRI も許容する）

6) 同意取得時年齢が 20 歳以上。

7) ECOG performance status（PS）が 0～1。

8) ドライバー遺伝子陰性もしくは不明。

①*EGFR* 遺伝子変異検査の結果が陰性である。（*EGFR* 遺伝子変異検査の試料は、細胞診検体、組織検体、血漿検体のいずれも可。）

②*ALK*、*ROS1*、*BRAF*(*V600E*)、*MET*、*RET*、*NTRK* 陰性または不明。

9) 症状のある脳転移を有さない。

10) 登録前に以下の先行治療又は処置を行った場合、終了してから規定期間が経過している。

①中枢神経系転移巣に対する定位照射・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全脳照射

最終照射日から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の最終照射日は許容しない）。

③非中枢神経系転移巣に対する緩和的放射線治療

最終照射日から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の最終照射日は許容しない）

ただし、登録前 168 日以内の 30 Gy を超える胸郭内病変への放射線治療歴は除外する。

④ドレナージ

胸水※2、心嚢液、腹水に対してドレナージで 24 時間以上の排液を行った場合には、排液を中止してから 7 日以上経過している（登録日と同一曜日のドレナージは許容しない)、かつ排液中止以降、Grade 3 以上の体液貯留が認められていない。24 時間未満の排液を行った場合は、経過期間は問わない。

※2 胸水については、タルク製剤、抗菌薬、OK432 のいずれかの薬剤（これら以外の抗がん剤は許容しない）の胸腔内注入後、排液を中止して以降、Grade 3 以上の胸水がみられない場合も許容する。

⑤胸膜癒着術

処置施行から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の処置施行は許容しない)。

⑥輸血、造血因子製剤の投与

登録前直近の製剤投与から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の製剤投与は許容しない)。

⑦切開を伴う生検、外傷に対する処置

処置施行から 7 日以上経過している（登録日と同一曜日の処置施行は許容しない)。

⑧全身麻酔を伴う外科的治療

治療から 14 日以上経過している（登録日と同一曜日の治療は許容しない)。

11) 腎以外の主要臓器（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 ：≧ 1,500 /mm^3

ヘモグロビン：≧ 9.0 g/dL

血小板数 ：≧ 100,000 /mm^3

AST，ALT：≦ 100 IU/L (肝転移例は ≦ 200 IU/L)

総ビリルビン：≦ 1.5 mg/dL

クレアチニンクリアランス：15 mL/min 以上、かつ、45 mL/min 未満（Cockcroft-Gault 法）

ただし透析患者は除く

Cockcroft-Gault 式

男性：CCr＝｛（140－年齢）×体重（kg）｝/｛72×血清クレアチニン値（mg/dL）｝

女性：CCr＝0.85×｛（140－年齢）×体重（kg）｝/｛72×血清クレアチニン値（mg/dL）｝

PaO_2：≧ 60 torr または SpO_2：≧90%

12) 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 型肝炎を有する（HBs 抗体陽性、HBs 抗原陽性であっても、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) 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薬のみを要すること、過去 12 ヵ月以内に基礎症状の急性増悪がなかったこと。
6) 自己免疫疾患以外で、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、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ロン換算で 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ロン換算で 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。
7) 腎以外の重篤な合併症を有する。
   - 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（インスリンが継続的に使用されていても、コントロールが良好とみなされる場合は適格とする）。

など。

8) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する。

9) カルボプラチン、nab-パクリタキセル、アテゾリズマブの成分・添加物に過敏症を有する患者。

10) 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。

11) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、治療期間中に避妊する意思がない男性・女性。

12) その他、担当医師が不適当と判断した症例。

0.4. 治療

＜カルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブ併用療法＞

カルボプラチン+nab-パクリタキセル+アテゾリズマブ導入療法を 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、アテゾリズマブ単剤で PD になるまで維持療法を継続する。なお、①通常の臨床試験よりも vulnerable な腎機能低下例を対象としていること、②添付文書等では Cockcroft-Gault 式に用いる血清 Cre 値の測定法は Jaffe 法が用いられているが、我が国の実臨床で用いられている酵素法では Jaffe 法に比べ血清 Cre 値が低い傾向があり、その結果 CCr が高めに算出されること、を考慮して、カルボプラチンの初期投与量は AUC5 とする。

＜導入療法＞

カルボプラチン	：AUC 5	day 1	
nab-パクリタキセル	：100 mg/m^2	day 1, 8, 15	
アテゾリズマブ	：1200 mg	day 1	Q3W 4 サイクル

＜維持療法＞

アテゾリズマブ	：1200 mg	day 1	Q3W PD まで

0.5. 予定登録数と研究期間

・ 予定登録患者数：40 例

・ 登録期間：2021 年 3 月 1 日~2023 年 12 月 31 日（2 年 10 ヶ月）※

・ 観察期間：登録期間終了後 1 年（～2024 年 12 月 31 日）

・ 解析及び総括報告書作成期間：観察期間終了後 1 年（～2025 年 12 月 31 日）

研究期間は、登録期間 2 年 10 ヶ月※、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。

・ 研究期間：2021 年 3 月 1 日～2025 年 12 月 31 日

※なお、nab-パクリタキセルの供給停止に伴い、2021 年 8 月 24 日～2022 年 6 月 5 日まで登録を休止(10 ヶ月間)。供給再開に伴い登録期間を延長した。

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：logik2002 @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. 試験運用費用

本試験は中外製薬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。