

LOGIK2003

高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド+デュルバルマブ 併用療法の第Ⅱ相試験

A Phase II study of Durvalumab (MEDI4736) plus carboplatin and etoposide in elderly patients with extensive-stage small-cell lung cancer

Turtle study

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 福岡県福岡市東区馬出 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：東 公一

久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地
TEL : 0942-31-7560 (内線 3687) FAX : 0942-31-7703
E-mail : azuma@med.kurume-u.ac.jp

研究事務局：石井 秀宣

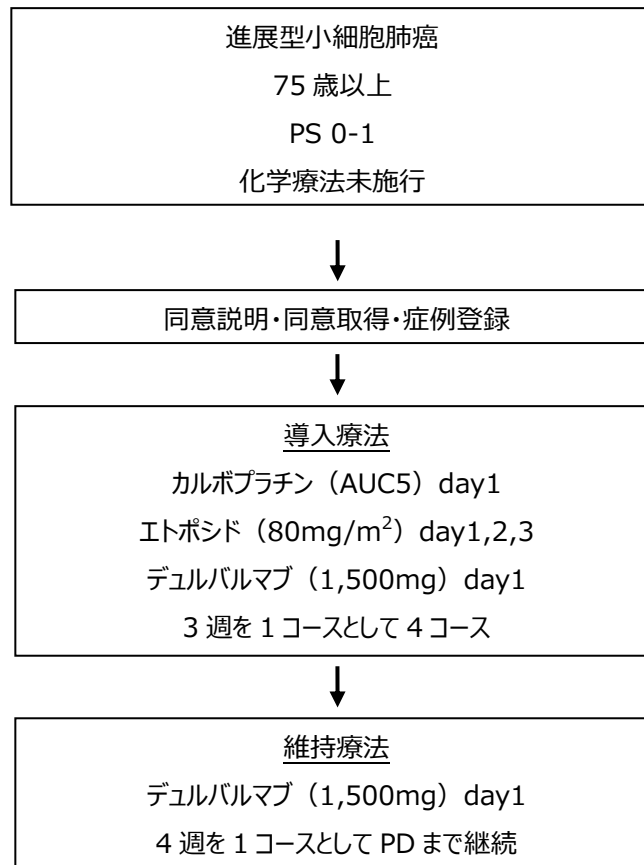
久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地
TEL : 0942-31-7560 (内線 3687) FAX : 0942-31-7703
E-mail : ishii_hidenobu@med.kurume-u.ac.jp

2021 年 5 月 18 日 初版 ver.1.0

2021 年 7 月 8 日 ver.1.1

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド+デュルバルマブ併用療法の安全性および有効性を検討する。

- ・ Primary endpoint: 安全性
- ・ Secondary endpoints: 奏効割合, 無増悪生存期間, 12 か月生存割合, 導入療法 4 サイクルの完遂割合, QOL (FACT-L), 高齢者機能評価 (IADL)

0.3. 対象

0.3.1. 適格規準

- 1) 細胞診または組織診で小細胞肺癌と診断されている (4.1.病理組織分類 参照) .
- 2) 根治的治療が不可能である.
- 3) 進展型小細胞肺癌に対して全身化学療法未施行である.

ただし, 化学放射線療法後の再発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 24 週 (168 日) 以上経過していれば適格とする (※1 の薬剤は除く) .

※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) 登録時の年齢が 75 歳以上である.

- 5) 登録時の ECOG Performance Status が 0-1 である。
- 6) RECIST version 1.1 による測定可能病変を有する。
- 7) 症状のある脳転移、緊急照射や外科手術の適応となる脳転移を有さない。
- 8) 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 $\leq 100 \text{ IU/L}$ （肝転移例は $\leq 200 \text{ IU/L}$ ）
 - ・総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ・血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ・SpO₂ : $\geq 90\%$ または PaO₂ : $\geq 60 \text{ torr}$
- 9) 患者本人から研究参加について文書で同意が得られている。
- 10) 12 週間以上の予後が期待できる。
- 11) 登録時の体重が 30 kg を超えている。

0.3.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん（治療を要する同時性重複がんおよび無病期間が 1 年以内の異時性重複がん）を有する。ただし、無病期間が 1 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。

胃癌「腺癌（一般型）」：0 期-I 期、結腸癌（腺癌）：0 期-I 期、直腸癌（腺癌）：0 期-I 期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0 期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0 期-IIA 期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I 期、前立腺癌（腺癌）：I 期-II 期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：0 期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I 期、II 期、III 期、腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I 期
- 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（HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性の場合には組入れ可。HCV 抗体陽性の患者は、HCV-RNA 検査で陰性の場合に限り、組入れ可とする。）。
- 4) CT で明らかな間質性肺疾患がある。
- 5) 原発性免疫不全症候群の既往歴を有する患者。
- 6) 活動性の自己免疫疾患または炎症性疾患を合併している、もしくは自己免疫疾患の既往がある。

ただし、異常性白斑または脱毛症を有する患者、ホルモン補充療法で安定している甲状腺機能低下症（例：橋本病）の患者、インスリン投与でコントロールされた I 型糖尿病患者、全身療法を必要としない何らかの慢性皮膚疾患を有する患者は組入れ可能とする。
- 7) 登録時に免疫抑制剤の投与を受けている、またはプロトコール治療の初回投与開始予定日の 14 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者。

ただし、鼻腔内ステロイド、吸入ステロイド、外用ステロイド、局所的なステロイド注射（例：関節内注射）、過敏性反応に対する前投薬としてのステロイド（例：CT スキャンの前投薬）、全身コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10mg/日以下の場合）の投与を受けている患者は組入れ可とする。
- 8) 登録時に CTCAE v5.0-JCOG における Grade2 以上の毒性を有する。

ただし、脱毛症、白斑、神経障害^{*}、選択規準で規定された臨床検査値、ならびに登録前に回復不能かつ本研究のプロトコル治療による悪化が合理的に否定できる毒性^{*}は除く。（※研究事務局と相談の上、個別に登録可否を判断する）

- 9) コントロール不良な合併症を有する。
 - 例) ・ 活動性の感染症
 - ・ 症候性うつ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、心不整脈 (QTc \geq 470ms)
 - ・ 下痢を伴う慢性消化器疾患
 - ・ 精神疾患を有し文書による同意が難しい
- 10) 登録前 14 日以内の全身麻酔を伴う外科的治療歴を有する。
- 11) 同種移植後の患者。
- 12) 試験薬または添加物に対するアレルギーあるいは過敏症の既往例を有する。
- 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) パートナーの妊娠を希望する男性、有効な避妊法を使用する意思がない患者。
- 15) その他、担当医師が不相当と判断した患者。

0.4. 治療

カルボプラチン+エトポシド+デュルバルマブ導入療法を 3 週間を 1 コースとして 4 コース実施する。その後、維持療法としてデュルバルマブ単剤を 4 週を 1 コースとして PD になるまで継続する。

(詳細は「7.治療計画と治療変更規準」を参照すること)

<導入療法>

カルボプラチン (AUC 5) day1	}	3 週を 1 コースとして 4 コース
エトポシド (80 mg/m ²) day1, 2, 3		
デュルバルマブ (1500 mg) day1		

<維持療法>

デュルバルマブ (1500 mg) day1 4 週を 1 コースとして PD まで

0.5. 予定登録数と研究期間

- ・ 予定登録患者数：40 人
- ・ 登録期間：2021 年 8 月 1 日～2023 年 1 月 31 日(1 年 6 か月)
 - ※※ただし、実際の患者登録の開始は、jRCT 公表後となる。
- ・ 観察期間：登録期間終了後 1 年(～2024 年 1 月 31 日)
- ・ 解析及び総括報告書作成期間：観察期間終了後 6 か月(～2024 年 7 月 31 日)
- ・ 研究期間：2021 年 8 月 1 日～2024 年 7 月 31 日

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：石井 秀宣 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

TEL：0942-31-7560（内線 3687） FAX：0942-31-7703

E-mail：ishii_hidenobu@med.kurume-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: turtle@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. スタディカレンダー

	登録前	導入療法 3w x 4コース				維持療法	中止時	追跡	
		1コース目			2-4コース	4w x PD まで			
		Day1 (-3~0)	Day8	Day15	Day1 (-3~0)	各コース Day1(-3~0)			
一般診察	患者背景	○	-	-	-	-	-	-	
	PS	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	-	
	身長	○ ¹⁴	-	-	-	-	-	-	
	体重	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	-	
	血圧・脈拍	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	-	
臨床検査	末梢血算 ^{*1}	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	●	-
	生化学検査 ^{*2}	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	●	-
	クレアチンクリアランス	○ ¹⁴	△	-	-	●	-	-	-
	尿検査 ^{*3}	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	●	-
	SpO ₂	○ ¹⁴	△	●	●	●	●	●	-
	HBs 抗原, HBs 抗体 HBc 抗体, HCV 抗体	○	-						-
	安静時 12 誘導心電図	○ ^{3M}	◆ ^{*1}						-
	HbA1c, TSH, FT4	○ ^{3M}	-						-
	KL-6	○ ^{3M}	-						-
画像検査	胸部 X-P	○ ¹⁴	△	-	-	●	●	-	-
	胸部-上腹部 CT	○ ²⁸	◎ ^{*1}						-
	頭部造影 CT/MRI	○ ²⁸	◆ ^{*2}						-
QOL 調査 (FACT-L)	○ ¹⁴	◎ ^{*2}						-	
高齢者機能評価 (G8)	○ ¹⁴	-						-	
高齢者機能評価 (IADL)	○ ¹⁴	◎ ^{*3}						-	
自覚症状	-	●	●	●	●	●	●	-	
動脈血液ガス:PaO ₂	-	◆ ^{*3}						-	
追跡調査	-	-	-	-	-	-	-	■	

○ : 実施 ● : コース毎 (投与開始時 Day1 (-3 日~0 日) は必須)

○¹⁴ : 登録前 14 日以内 (登録日と同一曜日可) に実施

○²⁸ : 登録前 28 日以内 (登録日と同一曜日可) に実施

○^{3M} : 登録前 3ヶ月以内 (max. 92 日) に実施

△ : 登録前 14 日以内の検査結果の代用を許容する。ただし、登録後 14 日以上経過している場合には再検査すること。

※1 : 白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数

※2 : TP, アルブミン, 総ビリルビン, γGTP, AST, ALT, ALP, LDH, BUN, クレアチニン, アミラーゼ, リパーゼ, グルコース, Na, K, Cl, Ca, Mg, CRP

※3 : 比重, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, ビリルビン

◎^{*1} : 導入療法 1 コース目の投与開始日を起点として 24 週までは 6 週 (±1 週) に 1 回, 25 週~48 週までは 8 週 (±1 週) に 1 回, 48 週以降は 12 週 (±2 週) に 1 回行う。 (※後治療開始日をもって打ち切りとする)

◎^{*2} : 導入療法 1 コース目の投与開始日を起点として 6 週目 (±1 週), 12 週目 (±1 週) に評価。

◎^{*3} : 導入療法 1 コース目の投与開始日を起点として 6 週目 (±1 週) に評価。

■ : 増悪情報, 生存情報, 後治療情報 (最後の症例が登録されてから 1 年後)