

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1807C

肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくは
デュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する単群検証的試験

実施計画書 ver. 1.1.0

Efficacy and safety of Durvalumab before and after Operation Or durvalumab as maintenance
therapy after Chemoradiotherapy Against superior sulcus Non-small cell lung cancer
(DEEP OCEAN)

略称: DEEP OCEAN

肺がん外科グループ代表者: 渡辺 俊一

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科

肺がん外科グループ研究代表者(研究代表医師):

坪井 正博

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

肺がん内科グループ代表者: 大江 裕一郎

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

肺がん内科グループ研究代表者:

堀之内 秀仁

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

肺がん外科グループ研究事務局:

青景 圭樹

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

肺がん内科グループ研究事務局:

善家 義貴

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

申請医療機関: 国立がん研究センター東病院

2018年9月15日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1807)

2019年8月29日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2020年1月16日 ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2020年2月13日 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院臨床研究審査委員会 承認

0. 概要

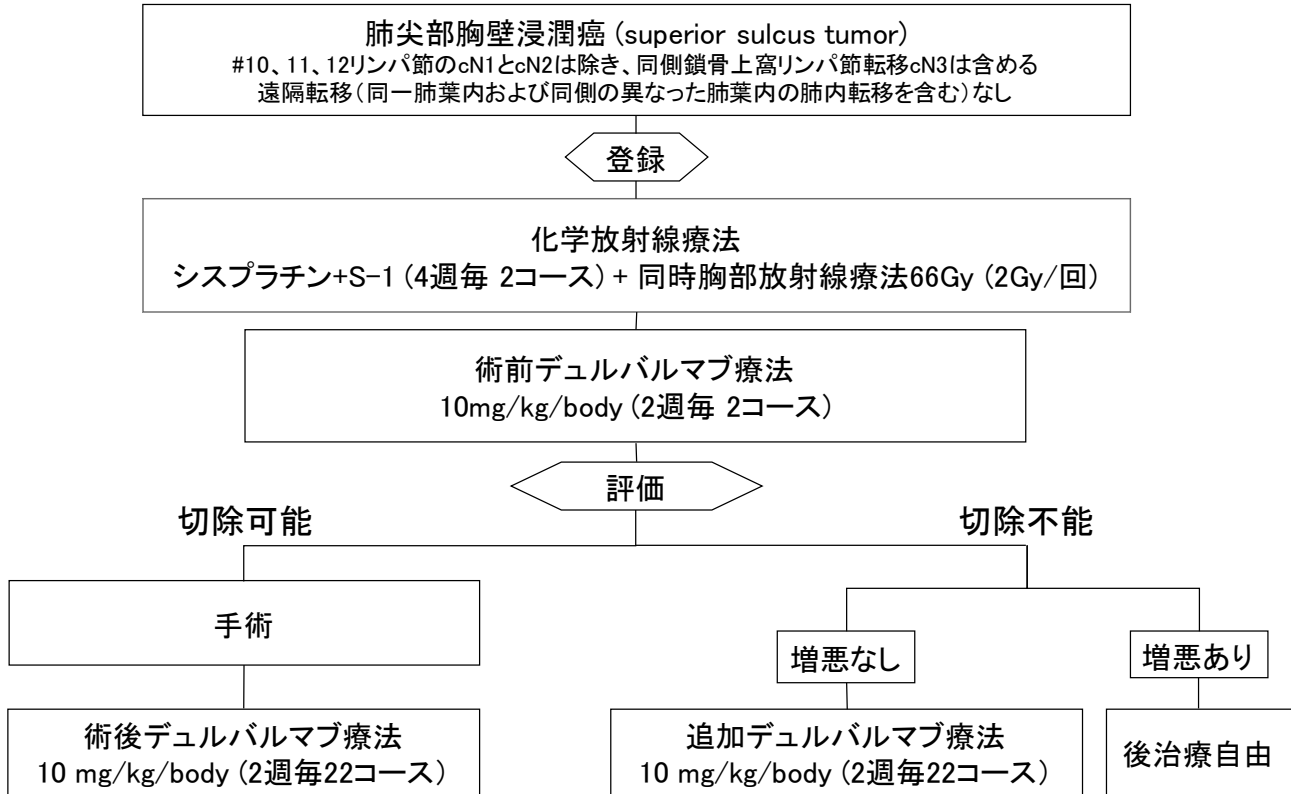
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における肺がん外科グループ研究代表者を指す。

研究名称:「肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する単群検証的試験」

平易な研究名称:「肺尖部胸壁浸潤癌に対する集学的治療に関する単群検証的試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor: SST)に対する術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法および手術不能例のデュルバルマブ維持療法の集学的治療の安全性と有効性を検証する。

先進医療 B 制度下で JCOG 肺がん外科グループおよび肺がん内科グループ参加施設により実施し、肺尖部胸壁浸潤癌に対するデュルバルマブの術前術後投与についての公知申請を目指す。

Primary endpoint: 3 年生存割合

Secondary endpoint: 3 年無増悪生存割合、5 年無増悪生存割合、5 年生存割合、再発形式、局所再発発生割合、導入療法における奏効割合(奏効割合)、手術実施割合、病理学的完全切除割合、病理学的完全奏効割合(完全奏効割合)、病理学的奏効割合(major pathological response rate)、手術時間、出血量、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

1) 原発巣からの生検により非小細胞肺癌の確定診断※が得られている。

※ 生検で「腺癌」、「扁平上皮癌」、「非小細胞癌、腺癌を示唆」、「非小細胞癌、扁平上皮癌を示唆」、「LCNEC を示唆する非小細胞癌」、「非小細胞癌 NOS」のいずれかと診断されている(「3.3. 病理組織分類」参照)。

2) 以下のすべてを満たす(UICC-TNM 分類第 8 版)。

① 原発巣について、胸部 CT※にて以下のいずれかを満たす。

i) 第 1 肋骨より頭側の胸壁への直接浸潤(少なくとも壁側胸膜への浸潤)がある

ii) 鎖骨下動脈または鎖骨下静脈への直接浸潤がある

- ② 所属リンパ節について、胸部 CT※および FDG-PET/CT にて以下のいずれかを満たす。胸部 CT と FDG-PET/CT のいずれかのみにてリンパ節転移ありと判断された場合も転移ありとする。
- i) cN0
 - ii) cN1、かつ#10、#11、#12 リンパ節のいずれにも転移を認めない
 - iii) cN3(同側鎖骨上窩リンパ節転移)、かつ「#13、#14 リンパ節」以外の所属リンパ節(N1 および N2)に転移を認めない
- ③ FDG-PET/CTを含む画像検査にて、遠隔転移(同一肺葉内および同側の異なった肺葉内の肺内転移を含む)を認めない
- ※ 胸部造影 CT を用いるが、造影剤に対するアレルギー、気管支喘息、腎機能障害が原因で造影 CT が不可能な場合や造影剤使用拒否の場合は単純 CT も許容する。
- ※ 画像上リンパ節転移が疑われても組織学的に転移陰性が確認されている場合は転移なしとする。
- ※ リンパ節の反応性腫大が疑われる場合は、短径が 1 cm を超えていても転移なしとする。
- 3) 以下の①、②を満たし肺葉切除(二葉切除は含む)により根治切除可能であると判断される。
- ① 呼吸器外科専門医が画像所見で以下のいずれにも該当しないと判断する。
- ・ 全椎体切除が必要な椎体浸潤あり
 - ・ 脊髄浸潤あり
 - ・ 気管浸潤・気管分岐部浸潤あり
 - ・ 大動脈弓・上行大動脈浸潤あり
 - ・ C8 より高位の腕神経叢浸潤あり
 - ・ 切除のために食道再建が必要な食道浸潤あり
 - ・ 根治切除のために肺全摘が必要
- ② 以下のすべてを満たす。
- ・ 登録前 56 日以内の最新の検査値(登録日の 8 週間前の同一曜日は可)で術後予測 1 秒量 (FEV1.0)※ ≥ 800 mL
 - ・ 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)で $SpO_2 \geq 93\%$ (room air)
- ※ 術後予測 1 秒量の算出式:

$$\text{術後予測 1 秒量} = \text{術前 1 秒量} \times (\text{全区域数} - \text{予定切除区域数}) / \text{全区域数}$$
- 4) 放射線治療担当医にコンサルトを行い、以下のすべてを満たすと判断される。
- i) プロトコールに従って放射線治療が可能
 - ii) 照射野が肺門部に及ばない
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 6) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 良性悪性を問わず、以下の手術歴がない。
- i) 患側の肺または食道や縦隔の切除を伴う胸腔鏡手術または開胸手術(ただし、楔状切除や肺、食道、縦隔切除を伴わない胸腔鏡手術(例:胸膜生検)の既往は許容する)
 - ii) 胸骨正中切開による手術(臓器切除の有無は問わない)
 - iii) 対側肺の楔状切除以外の肺切除術(開胸手術か胸腔鏡手術かは問わない)
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法の既往がない(分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬も化学療法に含む)。ただし、術後補助療法としての薬物療法の既往は、終了後 3 年以上経過している場合はあってもよい。また、他のがん種に対するホルモン療法の既往はあってもよい。
- 10) 他のがん種も含めて放射線治療の既往がある場合、肺・肺門・縦隔・鎖骨上窩が照射野に含まれていない。
- 11) 胸部 CT にて間質性肺炎または肺線維症を認めない。
- 12) 自己免疫疾患※の合併、または慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴を有さない。ただし、適切な治療によってコントロールが良好な 1 型糖尿病、抗甲状腺薬/ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能亢進症/低下症、全身治療を必要としない自己免疫性皮膚疾患(尋常性白斑、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)、食事コントロールのみで制御されるセリアック病は、自己免疫疾患の合併または既往歴を有していても過去 5 年間に活動性がなく研究事務局との協議で問題ないと判断され

た患者は適格とする。

※ 自己免疫疾患: 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、IgG4 関連疾患、血管炎症候群、混合性結合組織病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性膵炎、特発性血小板減少性紫斑病、甲状腺機能亢進症/低下症、1 型糖尿病、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、セリアック病、炎症性疾患(炎症性腸疾患(例: 大腸炎またはクローン病)、憩室炎(憩室症を除く))、サルコイドーシス症候群、ウェゲナー症候群(多発性血管炎を伴う肉芽腫、下垂体炎、ブドウ膜炎)など

- 13) 登録前 14 日(2 週)以内に全身麻酔を伴う外科的治療を受けていない。
- 14) 登録前 28 日(4 週)以内にステロイド薬、その他の免疫抑制薬、免疫グロブリンの全身投与を受けていない。ただし、下記の条件を満たすものは許容する。
 - i) 鼻腔内・吸入・外用ステロイド、または局所ステロイド注射(例えば、関節内注射)
 - ii) プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下のステロイド薬の全身投与
 - iii) 前投薬としてのステロイド(例えば、CT 前投薬)
- 15) 経口摂取が可能である。
- 16) 登録前 28 日以内の最新の 12 誘導心電図にて、虚血性変化を認めない。ただし、12 誘導心電図にて虚血性変化を認める場合、心臓超音波検査、運動負荷心電図検査などを実施し、虚血性心疾患に対する新たな治療が必要でないと判断された場合は適格とする。
- 17) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 4,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 11.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 75 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 75 \text{ U/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
- 18) 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。
- 19) 登録患者が本試験の治療や評価のスケジュールを理解し、これらを遵守できると担当医が判断できる。

0.4. 治療

1) 導入療法

① 化学放射線療法

CDDP+S-1 療法(2 コース)+胸部放射線療法(66 Gy/33 Fr)

CDDP+S-1 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80 - 120 mg/day	経口	day 1-14(朝・夕食後)
シスプラチン	60 mg/m ²	点滴静注	day 1

② 術前デュルバルマブ療法

化学放射線療法後 28 日以内に術前デュルバルマブ療法を開始する。2 週 1 コースとして 2 コース行う。

術前デュルバルマブ療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
デュルバルマブ	10 mg/kg/body	点滴静注	day 1

2) 手術実施規準に基づく治療選択

手術予定日前 14 日以内に手術実施規準の条件をすべて満たす場合に「手術可能」と判断する。また、ひとつでも条件を満たさない場合は「手術不能」と判断する。

3) 手術可能と判断された場合: 手術+術後デュルバルマブ療法

① 手術

手術実施規準をすべて満たすことを確認の上、術前デュルバルマブ療法第 2 コースの day 15 から day 42 の

間に手術を行う。

②術後デュルバルマブ療法(手術例)

手術日を day 1 として、day 28～day 63 の間に術後デュルバルマブ療法を開始する。2 週 1 コースとして 22 コース行う。

4)手術不能と判断され、かつ術前デュルバルマブ療法中に増悪していない場合:追加デュルバルマブ療法

手術不能と判断され、かつ術前化学放射線療法中に増悪がみられなかった場合は、術前デュルバルマブ療法第 2 コースの day 15 から day 28 の間に追加デュルバルマブ療法を開始する。

2 週 1 コースとして 22 コース行う。

なお、手術不能かつ導入療法中に増悪した場合はプロトコール治療中止とし後治療自由とする。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 84 人

予定登録期間: 4 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。解析期間 1 年。総研究期間: 10 年

臨床研究の開始予定日 2020 年 3 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2030 年 2 月 28 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(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.14.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)