

【机上配付資料】

整理番号 057 「肺野型 I 期肺癌に対する重粒子線治療」の技術に関する 患者登録基準にかかる申請者見解について

1. 肺野型 I 期肺癌の手術不能例について

肺野型 I 期肺癌で手術不能（医学的手術不能）と判断されるのは、全身状態、慢性閉塞性肺疾患等による低肺機能、冠動脈疾患、不整脈や心筋症等による低心機能。さらに脳血管障害や糖尿病などの基礎疾患のため術中・術後のリスクもあり外科療法が困難と判断されるケースが該当します。勿論、実臨床では、加えて、年齢やがんの局在や大きさ等の様々なファクターも含め総合的に判断されるものです。

ただ、臨床試験ではある一定の基準を設けないといけないので、JCOG で行われた定位 X 線治療の臨床試験（JCOG0403）では、呼吸器外科医グループとの協議のもとで、標準手術（肺葉切除）可能の判断基準が定義され、それ以外が医学的手術不能例とされました。また、その判断は外科医の判断に基づくものです。

そのため、本試験でもその基準を準用して判断することとしています。

標準手術（肺葉切除）可能の基準は下記です。勿論、選択基準で「外科医の判断で」としてあります。

計画書 4.4.3

本邦で行われた定位 X 線照射の臨床試験（JCOG0403）で用いられた下記の標準手術（肺葉切除）可能の基準を準用する。それ以外を標準手術不能例とする。但し、本研究では $\text{PaO}_2 > 65\text{torr (mmHg)}$ の代用として、 SaO_2 を用いることを許容し、下記の基準を用いる。

- 術後予測 $\text{FEV1.0} > 800 \text{ ml}$
- $\text{PaO}_2 > 65 \text{ torr (mmHg)}$ 、または $\text{SaO}_2 > 92\%$
- Performance status（ECOG 基準）が 0-1 である。
- 十分な心機能があり、耐術可能
- インスリンでコントロール困難な糖尿病がない
- その他の重篤な合併症がなく、耐術可能

2. 手術可能例と手術不能例の治療成績について

手術可能例（手術拒否例）は全身状態が良く合併症を持たない方が多いわけですから、手術不能例と比べ生存率は高いと考えられます。1 で述べました、定位 X 線照射の JCOG0403 試験では、手術可能例および手術不能例の 3 年全生存率は、それぞれ 75%およ

び60%と、手術可能例の方が良好です。但し、JCOG0403試験では、途中でプロトコル改訂がなされ、登録施設の上記の判断基準に基づいた手術可能 or 手術不能の判断を、事務局（セントラルレビュー）で最終的に再評価して分けています。理由は、判断基準は設けているものの、ザックリとしたものであり、また施設間差もあるため、客観的にみて実臨床上は手術不能とされる症例が手術可能と判断され登録されているケースがあるからでした。しかし、手術可能例の成績が良くなるバイアスになっているのではないかという懸念も生じ得るため、論文には、再評価をしない登録時点での手術可能、手術不能を分けた場合の生存率も併せて示されています。その結果では、3年全生存率は、手術可能例68%、手術不能例64%とその差は小さいものとなっています。

このことは、臨床試験に登録できるような比較的元気な患者群では、手術可能（拒否例）と手術不能例との間の予後（生存率）の差はそれほど大きくないということを示しているのではないかと個人的には考えております。

あと、手術可能例（拒否例）と手術不能例の予想される登録の割合についてです。当然ながら、手術可能な方は標準治療である手術を受けられることが多い訳ですから、本試験に登録される患者さんは手術不能例が多くなると思われま

す。正確な登録割合を予測することは困難ですが、手術可能（拒否）：手術不能の割合は、6：4程度（7：3～5：5）と思われま

3. 本試験で手術可能例（拒否例）と手術不能例のいずれも登録可能であることについて

1. 2で述べましたことを考慮して、ヒストリカルコントロールの設定や症例設計等の統計学的事項を策定しておりますので、問題はないものと考えております。

以上、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

九州国際重粒子線がん治療センター
塩山善之