

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法

2019年10月28日

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 坪井 正博  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 堀之内 秀仁  
国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 青景 圭樹  
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 善家 義貴

1. 登録時には手術不能と判断された症例を除外するが、導入療法実施後に手術不能と判断された例を中止例として扱わない理由は何でしょうか。先行研究で切除可能例、不能例それぞれの予後データは存在すると思われ、また術前に（手術時期を延期する結果になるにも関わらず）デュルバルマブ投与を追加する意義を「手術可能な患者を増やすことで予後が延長することを期待」と記載されています。一方、手術不能症例に対するデュルバルマブ投与は保険診療の範囲で実施可能との記載があることから、一旦当該研究に登録され導入治療を受けた後に手術不能と判断された患者を試験中止として取り扱っても、その後保険診療でデュルバルマブを含む化学療法等が受けられるのであれば、当該患者のデメリットはないのではないのでしょうか。手術不能症例に対するデュルバルマブ追加投与については、その有効性の指標が判然とせず、どのように評価されるかがわかりにくい印象を受けます。

### 【回答】

コメントありがとうございます。本試験を立案するにあたり、ヒストリカルコントロールとして、JCOG9806 のみが比較対照として利用できる唯一の臨床試験であることがまず前提でございます。すなわち対象が「切除可能」肺尖部胸壁浸潤癌（superior sulcus tumor: SST）ではなく、SST であるということが重要です。予後を比較するにあたり、対象を「切除可能」SST とすると JCOG9806 を比較対照とすることができなくなります。言い換えますと、切除可能 SST は切除できるかどうかわからない SST よりも予後が良くなることは自明であるということです。JCOG9806 と同様に切除不能となりうる患者も含めるということが、単群の試験では必須であると考えております。初回治療の CRT+デュルバルマブ投与を行った後でないと切除可能不能の判断ができない対象であるということが今回の試験の特異性でもありますので、そういった対象において、このような治療戦略で生存期間が改善するかどうかを検証することで SST（切除可能・不能を含めた）を対象として有効性を評価することは可能であると考えております。

2. 説明文書の「1.はじめに」に「この説明文書は、この臨床試験に参加するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、この臨床試験の内容を理解していただくために用意しました。」と記載されていますが、臨床試験の説明文書は担当医説明の補助という位置付けではなく、研究者が当該説明文書に基づいて患者に説明するという位置付けではないでしょうか。

【回答】

説明文書における医薬品の副作用等の説明に関しては、「臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて（その1）」の問17-1の回答にも「説明文書及びその別添には、全ての事項を記載する必要がある。ただし、説明に当たっては、重要な事項の説明及び臨床研究の対象者等の求めに応じて適切に説明することで差し支えない。」とあり、担当医の説明が説明文書のすべてを網羅せずに省略されたものになることはあり得る（許容されている）というのが、臨床試験に携わる者の共通認識かと存じます。

多忙な実際の診療現場では、担当医は患者さんと一緒に説明文書を見ながら逐一説明を行うことはまずなく、担当医の説明の事前もしくは事後に説明文書が患者さんに渡され、患者さんは担当医の説明を受けるのとは別に説明文書を読むことが想定されています。従いまして、説明文書の内容と担当医の説明の内容がすべて一致することは想定されておらず、内容が省略され得る担当医の説明との関係の説明として説明文書が「担当医による説明を補う」ものであると表現することは適切と考えます。

また、この部分は当該多施設共同研究グループ（JCOG）が実施する臨床試験の説明文書の共通記載部分であり、これまでも当グループが実施する先進Bの臨床試験（臨床研究法への移行済み）の説明文書も同様の記載で承認されてきておりますことから、本試験の説明文書も現記載のままご承認いただきたいと考えております。

3. 説明文書の「12. 補償について」には「自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担いただくこととなります。なお、この臨床試験に関連して発生した一定水準を超える健康被害（死亡または後遺障害）に対しては「臨床研究法」に従って補償を行います。」と記載されています。一方、説明文書別紙2では「医療費（臨床試験によって生じた健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担額）および医療手当（臨床試験によって生じた健康被害の治療に要した治療費のうち、医療費以外の諸手当）」が補償内容とされており、これら2つの文書の説明内容に齟齬があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明内容の齟齬につきまして申し訳ございませんでした。説明文書別紙2が正しい記載です。「12.補償について」の記載を説明文書別紙2の補償についての記載に合わせた内容に訂正いたします。

4. 2014年の日本胸部外科学会の年次報告で、原発性肺癌手術例 37,008 例中 SST は 98 例とありますが、切除可能な SST に対して肺癌診療ガイドライン 2017 で推奨されている術前化学放射線療法に切除する集学的治療（3 年生存割合約 60%）だけでは不十分で術前後にデュルバルマブを投与すべきと考えられる患者はどの程度いるのでしょうか？

【回答】

コメントありがとうございます。既存の治療で不十分であると考ええる患者は、すなわち再発・増悪を来す患者という意味と判断して回答いたします。

JCOG9806（化学放射線療法（45Gy）後に切除可能なら手術、切除不能なら追加放射線療法の試験）の長期生存データでは、5 年無再発生存割合で 44%との結果でした。この結果には死亡が含まれておりますが、概ね、SST の半数の患者において追加の治療が必要と見積もることができます。CRESSST 試験（JCOG9806 から放射線線量を 66Gy に増加させた試験）の長期成績の結果報告はまだ先ですが、多くは遠隔転移で再発するため（JCOG9806 では再発例の約 2/3 が遠隔転移再発）、概算で約 1/3 の患者はデュルバルマブが必要になると予想されます。また、PACIFIC 試験のデータでは、デュルバルマブは局所再発予防の効果もあると報告されておりますので、1/3 の見積もりよりも、多少増えることも予想されます。

5. 本試験では、JCOG9806（標準治療）と後ろ向き調査の結果から有効性の閾値 66%（CRESSST 試験の結果で変更の可能性あり）が設定されています。一方で、本試験では標準治療のうち①放射線療法の線量を増やし、かつ、②術前と③術後にデュルバルマブを投与する治療法となっています。そのため、本試験治療の有効性を評価する上で、プロトコル 2.3.2.に記載されている類薬を術前に投与する試験や切除不能例を対象としている PACIFIC 試験など現時点では直接的に利用可能な試験成績がないことは理解しますが、標準療法+①+②のみ、あるいは、標準療法+①+③のみの治療成績に基づいた閾値と比較することなく、標準治療に①+②+③を上乗せする本試験治療の有効性を評価できると考えた理由について説明してください。

【回答】

コメントありがとうございます。本試験は、I-II 期の非小細胞肺癌に対して手術に術前もしくは術後の追加治療を加える意義はあるか？（例：術前化学療法＋手術 vs 手術＋術前化学療法）というような立て付けの試験ではございません。SST は標準治療がすでに術前治療＋手術であることが前提で、この治療戦略に術前デュルバルマブと術後デュルバルマブを加えるという治療計画というよりは、術前治療＋手術にデュルバルマブを追加する意義があるかということを中心に置き計画しております。当初は術後のみに追加デュルバルマブ療法を加えるという治療レジメンを予定しておりましたが、放射線治療を終えてからデュルバルマブを早めに投与することで治療効果が高まる（アブスコバル効果）というエビデンスが出てきましたので、PACIFIC 試験の治療効果を再現するために、術前に 2 コース投

与することになったという経緯がございます。

術前と術後の治療開発を逐次におこなっていく方が、有効性の評価がよりわかりやすいものになることはご指摘の通りですが、希少フラクションの疾患であること、また治療開発のスピードの観点から、現時点でもっとも有効とおもわれるレジメンで治療開発をおこないたいと考えております。結果として本治療レジメンが有効であった場合は良いのですが、無効と判断された場合は、術前と術後のどちらのレジメンが有効であったか、無効であったかの判断はできません。その場合はデュルバルマブの追加は術前か術後かによらず、意味がないと結論せざるをえないと考えております。

6. 本試験における閾値は、SST に対する術前放射線療法（標準線量 45 Gy）に基づき設定されていますが、66 Gy とした CRESSST 試験の成績により閾値、期待値を変更し、実施可能性を踏まえて予定登録患者数を設定し直す必要がある旨の説明が 2.2.2. 2) で述べられています。試験途中に閾値を変更することは、検証すべき仮説の値が変わる大きな変更であるため、12.1.1. 試験結果の主たる判断規準及び 12.2.1. Primary endpoint（3年生存割合）の解析 1) 主たる解析の方法の項でも主要な仮説の変更の可能性について記述しておく必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。2.2.2. 2)の内容を踏まえて、12.1.1.及び 12.2.1.の最終段落に以下の記載を追記いたします。

「なお、2.2.2.2) に述べたとおり、2022 年に結果が出る予定の CRESSST 試験の結果によっては、本試験の閾値・期待値を再設定し、実施可能性を踏まえて予定登録患者数を設定し直す必要がある可能性がある。」

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法

2019年10月29日

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 坪井 正博  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 堀之内 秀仁  
国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 青景 圭樹  
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 善家 義貴

説明同意文書に関して、

### 1. 費用について (pp.21～)

手術を行う場合の表について、検査代など、その他費用、合計、について、おおよその金額を示していただくことはできますでしょうか。また、手術を行う場合についてだけで、手術を行わない場合（保険診療）についての表もあって比較可能な形にした方が良いでしょうに思いますが、いかがでしょうか。

#### 【回答】

- 術前デュルバルマブ療法、術後デュルバルマブ療法の1コースあたりの費用の目安について  
コースによって加算料等が異なるため、患者さんにお支払いいただく金額は多少前後いたしますが、申請医療機関で算出しました、おおよその金額を以下にお示いたします。

#### 【術前デュルバルマブ療法、術後デュルバルマブ療法の1コースあたり】

「検査代など」約 6,000 円（3割負担）

「その他の費用、人件費、材料費」約 3,300 円

「自己負担額（合計）」は約 9,300 円

同意説明文書にも追記いたしました。

- 手術を行わない場合（保険診療）の表について  
貴重なご意見をいただきありがとうございます。  
本試験は、手術を行うか否かは患者さん自身が選択できるわけではないため、手術を行う場合の費用と手術を行わない場合の費用を比較いただくことは想定しておりません。患者さんに費用の目安を知っていただくため、P22 に手術を行わない場合のおおよその目安を示しております。改めて表で示す必要はないと判断しこのような記載とさせていただきます。

## 2. 連絡先 (pp.30～)

相談窓口については、担当医や研究責任者ではない部署（患者相談窓口など）を記載するようにしてください。

### 【回答】

相談窓口を担当医や研究責任者ではない部署を記載するようにとのご指摘の意図は理解しております。一方、相談窓口については、臨床研究法施行規則第 23 条、その通知 2・(23) に下記のようにあり、相談窓口を担当医や研究責任者ではない部署を記載しなければならないとは読めないと解釈しておりますため、部署の限定はしない現行の記載のままとさせていただきます。

[臨床研究法施行規則の施行等についてより引用]

## 2. 法第 2 章関係

### (23) 規則第 23 条関係

① 窓口の設置とは、必ずしも特定臨床研究の相談窓口として担当部署や場所を設ける必要はなく、臨床研究の対象者が問い合わせできる連絡先を明示し、対応可能な体制を整えることで差し支えない。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法

2019年10月31日

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 坪井 正博  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 堀之内 秀仁  
国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 青景 圭樹  
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 善家 義貴

1. 事前照会事項1の2の回答について、実際の口頭での説明にあたって説明文書すべてを医師が読む必要がないことは理解いたしますが、同意の前提として必要な情報は口頭で説明し、被験者の理解を確認しながら進めるべきと考えます。この対象には、少なくとも、臨床研究法・施行規則（法9条、施行規則46条）に該当する具体的事項が入り、この具体的事項については口頭でも説明されるべきと考えます。その旨が確保されるかご回答ください。

### 【回答】

コメントありがとうございます。

担当医が同意説明を行う際に、同意書の32ページにある各説明内容について、口頭説明したか、確認したのち同意いただくように、各施設に周知致します。

2. 事前照会事項2の2の回答について、前半の「理解しております」と後半の部署を限定しない関係について、再度確認をさせていただきます。これまで複数の先進医療の試験では、従前より相談窓口は研究者や担当医ではない（多少は第三者性が確保される）ことを求めてきました。患者さんは、場合によっては現在記載されている医師が主治医となることもあり得るかと思えますし、特に東病院においては研究責任者が主治医になることがあろうと思えます。新たに相談部署を作っていただく必要はもちろんなのですが、相談窓口として研究者や担当医ではない人が担当できることが確保されるかどうかご回答ください（例えば、病院に設置されている患者相談窓口、臨床研究中核病院に設置されている特定臨床研究の対象者等からの相談に応じるための体制等、などを追記することをご検討ください）。

### 【回答】

コメントありがとうございます。

本試験における安全性コホートの治療を行う4施設（国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、名古屋大学病院、九州大学病院）につきましては、臨床研究中核病院のため、臨床研究についての相談窓口を有していることを確認いたしました。

そのほかの施設に関しましては後日確認し、窓口がないようでしたら、国立がん研究センター東病院の相談窓口への案内を記載していただくように調整致します。

なお、記載箇所につきましては、以下にもお示しいたしますが、P30 21.当院の研究責任医師、相談窓口、研究代表医師、研究事務局の連絡先の「当院の相談窓口」、「当院の相談窓口の連絡先」（ で囲った部分）となります。

〔患者相談窓口の記載箇所〕

21.当院の研究責任医師、相談窓口、研究代表医師、研究事務局の連絡先  
実施医療機関の名称：ここをクリックしてテキストを入力してください。  
研究責任医師：職名ここをクリックしてテキストを入力してください。  
研究責任医師：氏名ここをクリックしてテキストを入力してください。  
施設の住所を記入してください

TEL： XXX-XXX-XXXX FAX： XXX-XXX-XXXX

当院の相談窓口：施設の相談窓口を記入

当院の相談窓口の連絡先：XXX-XXX-XXXX 以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法

2019年10月31日

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 坪井 正博  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 堀之内 秀仁  
国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 青景 圭樹  
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 善家 義貴

1. 事前照会事項1の1の回答で、「切除可能 SST は切除できるかどうかわからない SST よりも予後が良くなることは自明である」と説明されています。プロトコル 2.1.6. で JCOG9806 では、完全切除例 (n=51)、(切除不能例を含む) 完全切除例以外 (n=24) であったことが記載されていますが、JCOG9806 実施時と現在では手技等の変化により切除可能例の割合に違いはないのでしょうか？今回、JCOG9806 の結果等をもとに有効性の閾値を設定していますが、医療環境の変化により切除不可能例よりも予後が良い切除可能例の組み入れが多くなれば、閾値設定の妥当性が損なわれる恐れがあります。見解を説明してください。

また、被験者数が少ない領域なので、切除可能例と切除不可能例を合わせて有効性を評価せざるを得ない状況は理解できますが、切除不可能例については既にデュルバルマブは承認されている状況なので、JCOG9806 および 2006 年から 2017 年までの後ろ向き調査について切除可能例のみに基づいて閾値を設定し、本試験の切除可能例の生存割合との比較を行い、切除可能例に対する提案レジメンの有効性を評価する必要はないかについても見解を説明してください。

### 【回答】

コメントありがとうございます。

・ご指摘の通り、JCOG9806 と本試験での切除例と切除不能例の割合は異なる可能性がございます。そのため、現在 On-going の CRESSST 試験が、現在の医療環境を反映していますので、プロトコルに記載した通り、CRESSST 試験の結果を考慮し、閾値・期待値を再設定することになります。

・後ろ向き調査の利用についてですが、ご指摘のとおり、あくまで後ろ向きであり、本試験の適格規準・除外規準にマッチさせたものではございません。従いまして、化学療法の治療レジメン、放射線線量や放射線治療計画なども全く異なるため（各施設で SST の治療方針が異なる）、これに基づいた閾値設定における妥当性は乏しいと言わざるを得ません。

また SST の治療開発の歴史において、切除可能な SST 腫瘍のみを対象とした臨床試験は無く、海外の SWOG 試験・JCOG 試験ともに対象は“切除可能 SST”（CRT 前に明らかに切除できると判断できる SST）ではなく、marginal resectable も含めた SST です。従いまして、“切除可能 SST “のリファレンスはありません。その状況で、切除可能 SST に対し

て、本レジメンで有効性を示して予後が改善しても、そもそも対象が良いので良い結果が出たのではという疑問は払拭できないと思われます。

以上