

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 横井 香平 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 現在の標準治療、CRESSST 試験の結果および本試験の結果を、費用対効果の面から検討する必要がある。 また、保険収載に際しては、認可される化学療法レジメンの範囲の拡大についても検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：現在遂行中の CRESSST 試験の最終結果を確認しない状況で、CDDP+S1+RT66Gy の有効性が実証されることを見込んで、デュルバルマブの上乗せ効果を検証しようとする試験であり、計画の不安定性が懸念される(別添資料参照)。 しかし、CRESSST 試験の成績により閾値・期待値や放射線照射量を変更して有効性の評価を行う計画である旨が説明されていることから、総合判定を適とした。

化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法の概要

- 対象

肺尖部胸壁浸潤癌 (Superior Sulcus Tumor (SST)) :

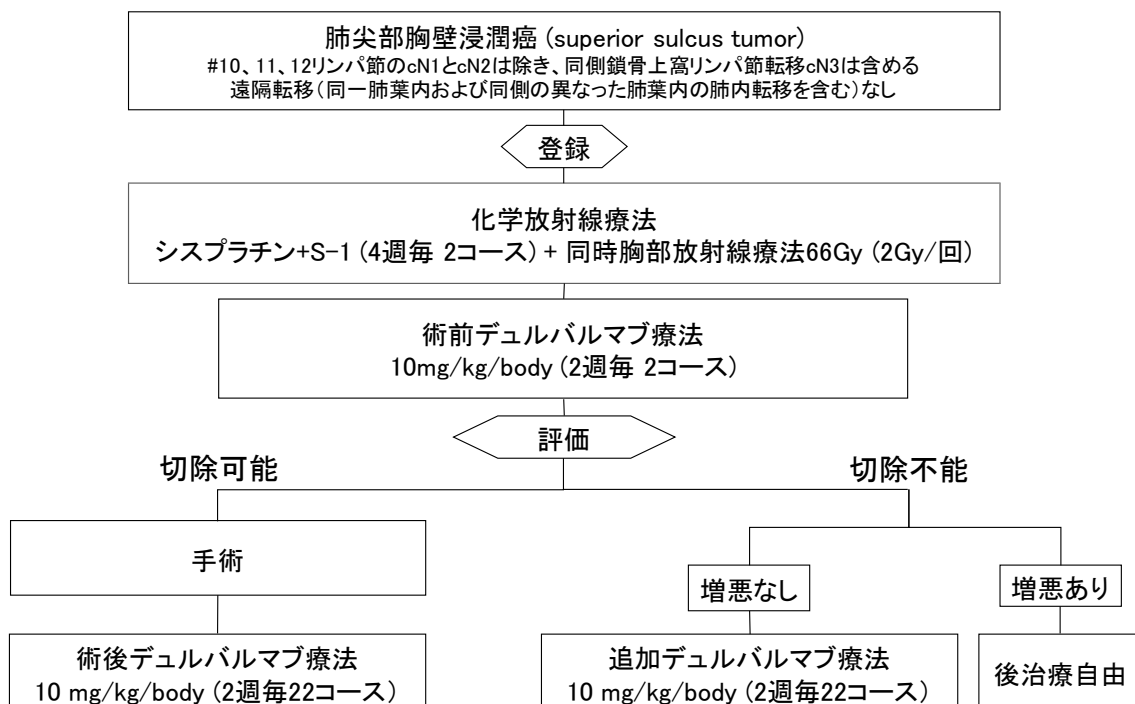
第1肋骨より頭側に位置した胸壁浸潤肺癌で、腫瘍浸潤が第1肋骨のみならず周囲の鎖骨下動静脈、腕神経叢、さらには脊椎に及びやすく、その解剖学的位置から根治切除が難しく予後不良

- 現在の標準治療 (肺癌診療ガイドライン)

- 切除可能な場合：プラチナベースの化学療法 2 コース + 同時放射線療法 45Gy → 切除
- 切除不能な場合：プラチナベースの化学療法 + 同時放射線療法 > 60Gy → デュルバルマブ地固め療法 (12 か月)

- 試験治療：対象は上記のうち根治切除が不能と当初から判断される腫瘍は除外されている — potentially resectable SST

- 目的：術前後にデュルバルマブを追加することにより、治療成績の向上を図る
- [CDDP + S1] 2 コース + 同時放射線療法 66Gy → デュルバルマブ 2 コース → 切除 (切除不能の場合省略) → デュルバルマブ 22 コースの地固め療法



◇ [CDDP + S1] 選択の根拠：

- ① わが国でよく用いられているレジメンの一つ
- ② Randomized phase II 試験：CDDP+VNR と有効性に差なし

☆ 同時放射線療法 66Gy の根拠：

現在[CDDP+S1] 3 コース＋同時放射線療法 66Gy 療法の SST に対する有効性を検討する CRESSST 試験が実施されている。これは照射線量を標準治療の 45Gy から 66 Gy に増量した試験で、2022 年頃に結果公表予定である。現時症例登録は終了し、TRD は 4.9%と許容範囲であり、最終的に positive な結果が得られることを想定して採用されている。

● 本試験の対象となる標準治療

- CRESSST 試験が positive data の場合：[CDDP+S1] 3 コース＋同時放射線療法 66Gy 療法
- CRESSST 試験が negative data の場合：プラチナベースの化学療法 2 コース＋同時放射線療法 45Gy

● 最終評価

- 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
- 主要評価項目：3 年生存割合（閾値 66%、期待値 80%）
- 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。
また、もし晩期の有害事象と有効性に問題があれば、その際には放射線照射量の減量を含めたプロトコール改正を議論される立て付けになっている。

● 薬事承認申請までのロードマップ参照：公知申請検討へ

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答 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

令和元年 12 月 17 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. 従来の標準治療と当該技術の有効性で、『SST における標準治療は「CDDP+VNR+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射するという治療」である。』とありますが、わが国の肺がん診療ガイドラインの切除可能 SST に対する術前化学放射線療法については、前者の記載はありますが「CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy」が標準治療であるとの指摘はありません。また WJOG5008L が randomized phase II 試験であることより、その結果を根拠とするには弱いように思います。NCCN ガイドラインの放射線療法併用下での化学療法レジメンでは何れの記載もありますが、PACIFIC 試験では Etoposide/VNR/VBL/taxane/PEM を含んだレジメンが化学放射線療法として用いられています。

世界で最初のデュルバルマブ療法を周術期に用いる試験ですので、できれば国際的に受け入れやすいレジメンを用いるのがよいと考えますが、その点についての見解をお示してください。

また、「CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy」を胸壁浸潤肺癌の術前治療として行った臨床試験があればお示してください。

【回答】

ご意見ありがとうございます。ご指摘の通りでございます。ただ、SST に対する試験での化学療法レジメンのエビデンスは、実質は MVP 療法（マイトマイシン+ビンデシン+シスプラチン、JCOG9806 で用いられていた化学療法レジメン）と EP 療法（エトポシド+シスプラチン、SWOG9416/INT0160 で用いられていた化学療法レジメン）しかありませんので、厳密に言うと他のどの第 3 世代を含めたプラチナレジメンのエビデンスは皆無です。

今回のレジメンは、もちろん VNR でもよかったのですが、最近の国内データがあり、比較対照としてもっとも適切と思われた CDDP+S-1（CRESSST 試験で用いられている化学療法レジメン）を採用したということが一番の理由でございます。

Global への impact についても先生のご指摘通りでございますが、CRESSST 試験と比較しないとデュルバルマブを加えたことによる有効性を科学的に証明することができないというところを重視しました。希少フラクションのため、ランダム化比較試験が困難であり、そうすると単群の比較対照が JCOG9806 もしくは SWOG9416/INT0160 になりますが、このレジメンは極めて古く、MVP 療法もしくは EP 療法にデュルバルマブを追

加するといった試験設定は現在では不可能ということで CDDP+S-1 を採用いたしました。

CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy を胸壁浸潤肺癌の術前治療として行った臨床試験はこれまでございません。

2. 放射線照射量を 66Gy の高線量とされており、局所効果は高まり pCR 率は上がると想定されますが、術前治療として用いた場合、Kwong らの報告も含めて、それが治癒率向上や延命に寄与したというエビデンスは乏しいように思います。想定される CRESSST 試験も含めて術前治療に高線量を用いる考えをお示しください。

また、CRESSST 試験で放射線照射量を 66Gy に増加することの有効性／安全性が認められなかった場合には、放射線照射量を減量するのでしょうか？

【回答】

コメントありがとうございます。ご指摘の事項は SST に対する治療戦略に大きくかわっております。SST に対しては、CRT 後に resectability を検討するという他の肺がんとは異なる治療戦略です。SST に対して、化学放射線療法後に約 1/4 が非切除になりうることを鑑みて、45 Gy でいったん止めることによる放射線治療の効果の減弱のデメリットを最小にすることを重視して CRESSST 試験の立案に至ったと聞いております。Kwong らの報告については良くデザインされた試験ではございませんので、そういった意味では、CRESSST 試験での結果が大変重要なのではないかと考えております。CRESSST 試験は、短期的な安全性は問題ないという結果が得られていますが、もし晩期の有害事象と有効性に問題があれば、その際には放射線照射量の減量を含めたプロトコール改正を議論される立て付けになっております。

3. 適格基準に、原発巣について胸部 CT で「少なくとも壁側胸膜への浸潤がある」とありますが、その診断基準を示す必要があります。明らかな胸壁浸潤は、肋間筋や肋骨への腫瘍の浸潤像が認められれば診断されますが、壁側胸膜浸潤の診断は「腫瘍が胸壁に接し且つ胸痛がある場合」としても正診率は 100%に達しないと思います。「予後不良と考えられている SST」が本試験の対象と考えれば、肋間筋や肋骨への腫瘍の浸潤像が認められる症例に限ってもよいようにも思います。以前の臨床試験結果と比較し難いという欠点は出てきますが、今回の周術期治療がかなり「濃厚」で且つ高価であることから、対象を絞り込むことに理解は得られないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通りでございますが、CRESSST 試験も含めて過去の試験と異なる対象とすると比較可能性が損なわれて考察が困難になるということが大変重要であることと、できるだけプラクティスと乖離しないような設定を重視したということが理由です。比較可能性が損なわれるということは、本試験においてはデュルバルマブの上乗せ効果が科学的に検証できないということにつながり、試験を行う意義を著しく損なう、クリティカルな問題であるという認識でございます。また治療は濃厚ではございますが、正診率が 100%ではないケースも含めて予後が悪い集団で

あることは事実ですので、このまま進めさせていただければと存じます。また、希少な対象であり、登録も苦勞することが予想されるということは、大きな理由ではございませんが、理由の一つです。

4. 切除可能・不能を含めた SST を対象として有効性を評価するとありますが、呼吸器外科専門医が画像所見で以下の症例が除外されることになっています。

1. 全椎体切除が必要な椎体浸潤あり
2. 脊髄浸潤あり
3. 気管浸潤・気管分岐部浸潤あり
4. 大動脈弓・上行大動脈浸潤あり
5. C8 より高位の腕神経叢浸潤あり
6. 切除のために食道再建が必要な食道浸潤あり
7. 根治切除のために肺全摘が必要

従って、基本的に対象は「potentially resectable SST」症例と考えてよいのではないのでしょうか。SWOG9416もJCOG9806も同様な考えで行われた試験だったと思います。そうであれば、実施計画書や説明文書にその点を明確に記載した方がよいと考えます。

なお、JCOG9806を比較対象とするのであれば、該当症例は実際にはありませんでしたが、1、4、7は除外項目になかったとように思います。

【回答】

ご指摘のとおり、potentially resectable SST が対象であることは事実でございます。SST も実際には、resectable、potentially resectable、unresectable に分類されますが、ランダム化ができない単群の試験である以上、形容詞をつけることにより、登録時点でセレクションをかけてしまうことになることから potentially resectable と明記することはしない方針としました。こちらに関しましては、JCOG 肺がん外科グループ班会議（本邦における呼吸器外科の主要 50 施設での班会議）での賛同は得られております。

ただし、unresectable SST は JCOG9806 や SWOG9416/INT0160 でも対象に含まれておらず、本試験でも対象に含めない方針であることから、unresectable SST に該当する規準を明文化したものが 1-7 の条件となります。なお、JCOG9806 のプロトコールには今回の様な詳細な条件は設けておりませんでした。明らかに手術を検討しない集団を明記することは必要と考えて、本試験においては規定しております。

（参考：JCOG9806 の適格規準抜粋）

- ・ 原発巣において第一肋骨もしくはそれより頭側の胸壁浸潤がみられるもの
- ・ 遠隔転移（肺内転移を含む）が存在しないもの
- ・ N2 症例、及び N3 症例ではないもの（CT で短径 1cm 以下または縦隔鏡で陰性を確認）；ただし同側鎖骨上リンパ節のみの腫大例は可とする。
- ・ 悪性胸水、心嚢水、胸腔内播種を有さないもの。

5. 医療機関としての要件として、免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う有害事象への対応や適応症例の選択等において、呼吸器外科、呼吸器内科、放射線治療科もしくはそれらに相当する科以外に、他の診療科の必要性があると考えますが如何でしょうか。また、施設によっては連携病院の必要性はないでしょうか。

【回答】

進行肺癌の領域では既に標準治療に免疫チェックポイント阻害薬が採用されており、広く使用されております。そのため、本試験の参加医療機関（今後協力医療機関として申請を予定している医療機関）では呼吸器内科の医師は既に ir-AE に対する対処法は熟知しており、同時に連携病院への搬送も含めて、病院単位で対処方法は確立されております。実際、臨床試験やプラクティスでも免疫チェックポイント阻害薬の使用数が国内でも有数の中央病院、東病院、がん研有明病院等も基本的にはがん専門病院であります。必要時には専門病院への転送を受け入れてもらえる連携医療機関と妥当な運用ができております。さらに本試験では免疫チェックポイント阻害薬を含めた集学的治療が可能な施設を選定していることから、プロトコール治療の根幹にかかわる部分のみを医療機関の要件とした現行の記載とさせていただきたいと思っております。

6. 基本的な対象が「potentially resectable SST」症例であれば、術前治療（化学放射線療法およびデュルバルマブ療法）の有害事象により、切除可能例が手術不能や手術遅延となる割合の想定および説明が必要ではないでしょうか。

【回答】

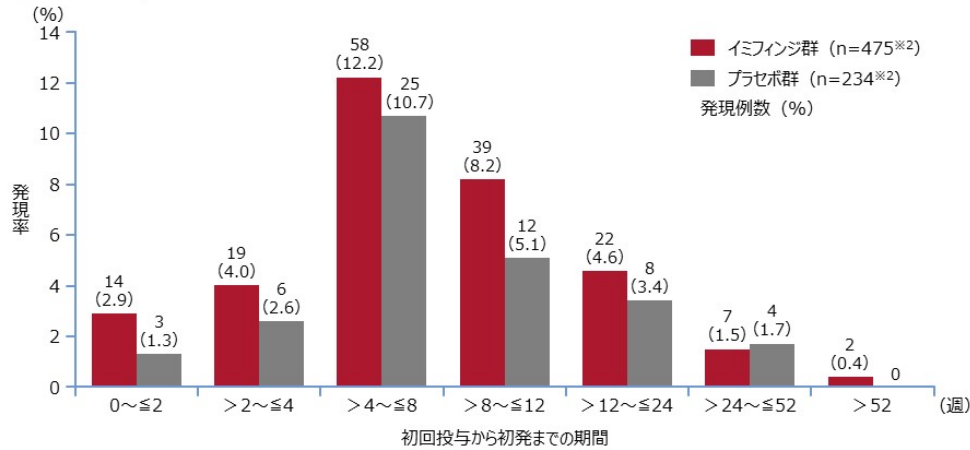
ありがとうございます。本試験に登録された患者のうち、3/4 が切除可能と判断され、1/4 が切除不能と判断されると見込んでおります。もともと切除可能例のみを対象とした試験であれば、ご指摘いただいた記載は必須と考えますが、もともと結果的には切除不能となる患者も一定数含まれていることから、IC 文書についてはかなり大まかな記載ではありますが現在の記載通り（「4-3 手術の適応判断」）とさせていただきたいと考えております。

ちなみに、CRT に加えてデュルバルマブを追加することにより、どのくらいの割合で有害事象中止となるかについて見積らせていただきました。現時点で参考となる試験は、本試験とは異なる非小細胞肺癌を対象とした術前ニボルマブ試験と PACIFIC 試験ですが、前者では手術遅延や手術不能例はございませんでした。PACIFIC 試験では、化学放射線療法後にデュルバルマブを使用しておりますが、Grade 2 以上の ir-AE が 4-8 週にどれくらい起こり得るかというデータは公表されておりましたが、肺炎に関しましてはプラセボと比較して 4.5%程度多く発症しております（以下の適正使用ガイド抜粋をご参照ください）。ただし、本試験とは対象が異なり、デュルバルマブを継続投与したデータであることを鑑みると、本試験で発生する肺炎は 4.5%よりも少ないと見積もれます。

肺臓炎/放射線性肺臓炎関連事象の発現時期

治験薬の初回投与から肺臓炎/放射線性肺臓炎関連事象の初発までの期間中央値は、いずれも55.0日〔範囲：イミフィンジ群1～406日、プラセボ群1～255日〕であった。

● 肺臓炎※1/放射線性肺臓炎の発現時期：初回投与から初発までの期間（安全性解析対象集団）



全体集団における治験薬への曝露期間中央値：イミフィンジ群44.0週間〔範囲：1～55週間〕、プラセボ群31.7週間〔範囲：1～54週間〕

有害事象の収集期間：同意取得後から治験薬の最終投与90日後までの期間

※1：肺臓炎には急性間質性肺炎、間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症が含まれる

※2：安全性解析対象集団は、無作為化後にイミフィンジまたはプラセボを1回以上投与した患者（イミフィンジ群473例、プラセボ群236例）をすべて含む。

ただし、プラセボ群の2例は投与8週および投与28週にイミフィンジを単回投与されたため、イミフィンジ群の安全性解析対象集団に含めた

（2017年2月13日データカットオフ、追跡期間中央値14.5ヵ月〔範囲：0.2～29.9ヵ月〕）

JP-19625

イミフィンジ適正使用ガイド

ただし、今回のご指摘を受けて、ir-AE が軽快していることを担保して手術を実施するべきと考え、より安全を期するために本体プロトコールの手術実施規準を以下のように修正いたします（赤字）。

6.1.2. 手術実施規準に基づく治療選択

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

表 6.1.2. 手術実施規準

評価項目	Grade
PS	0-1
体温（腋窩温を用いる）	Grade 0（＜38.0℃）
白血球数	≥ 3,000/mm ³ かつ ≤ 12,000 /mm ³
血小板数	≥ 10 × 10 ⁴ /mm ³
AST	≤ 100 U/L
ALT	≤ 100 U/L
総ビリルビン	≤ 2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≤ 2.0 mg/dL
SpO ₂	≥ 93% (room air)
全椎体切除が必要な椎体浸潤がない	判断される
脊髄浸潤がない	判断される
気管・気管分岐部浸潤がない	判断される

大動脈弓・上行動脈への浸潤がない	判断される
C8 より高位の腕神経叢への浸潤がない	判断される
食道再建が必要な食道浸潤がない	判断される
切除できない転移リンパ節がない	判断される
遠隔転移がない	判断される
化学放射線終了後の有効性評価(8.2.3. 参照)にて、肺葉切除と ND2a-1 以上のリンパ節郭清により根治切除(R0 切除)が可能と判断される	判断される
その他担当医が切除不能と判断する	判断される
適切な対症療法を行い、非血液毒性が Grade 1 以下に回復していると判断する(ただし、Grade 2 の非血液毒性であっても外科担当医が手術に耐えられると判断した場合は、研究事務局と事前に相談の上、手術実施可能とする)	判断される

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答 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

令和元年 12 月 24 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. 前回の質問事項 1 に対して、SST の標準治療に「CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後の手術」が明記されていないとの認識をお持ちであるとのことご回答でした。また CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy を胸壁浸潤肺癌の術前治療として行った臨床試験はこれまでないとのこと指摘もいただきました。

従いまして、本研究では肺癌診療ガイドラインにある「術前化学療法後に外科切除を実施する」に基づいて、化学放射線療法のレジメンとして「CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 66Gy」を選択したことと、その理由を前回の回答書に述べられた点も含めて、先進医療実施届出書、実施計画書および説明文書に記載するのがよいと考えます。

【回答】

ご意見をいただきました通り、試験実施計画書の「2.3.2 本試験の試験治療レジメン_6)〈従来の標準治療と当該技術の有効性〉」、先進医療実施届出書の「様式第 3 号_3. 期待される適応症、効能及び効果_1. 従来の標準治療と当該技術の有効性」に以下を追記いたします。

「これまで本試験対象における過去の臨床試験は JCOG9806 試験と SWOG9416/INT0160 試験のみである。しかし、いずれも 1990 年代に行われた古い試験であり、化学療法レジメンも古いものが用いられていた。JCOG9806 試験は MVP 療法（マイトマイシン+ビンデシン+シスプラチン）2 コースに縦隔・肺門への予防照射を行わない局所+同側鎖骨上窩への同時性胸部放射線療法 45 Gy 後の手術を、SWOG9416/INT0160 は EP 療法（エトポシド+シスプラチン）2 コースに同時性胸部放射線療法 45 Gy 後の手術を評価した試験であるが、現在 MVP 療法、EP 療法共に同対象への治療レジメンとしては使用されていない。

現在の実地診療では、切除不能の局所進行非小細胞肺癌（局所進行 NSCLC）に対する化学療法レジメンのエビデンスを外挿し、MVP 療法や EP 療法ではなく、プラチナ製剤+第 3 世代以降の細胞傷害性抗がん薬（ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）との併用療法が使用されていることがほとんどである。切除不能の局所進行 NSCLC に対する化学療法レジメンは、プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞傷害性抗がん薬との併用療法が肺癌診療ガイドライン 2017 において推奨されている（推奨グレード

IA)。

JCOG 肺がん内科グループにおける実施診療での化学療法レジメンに関しては、JCOG1508（局所進行 NSCLC に対する集学的治療の臨床試験）の立案の際に行われた各施設へのアンケートが存在する。その内訳では、根治的化学放射線療法において頻用されている化学療法レジメンは CDDP+ビノレルビン（VNR）療法と CDDP+S-1 療法で、それぞれ 3 割程度でもっとも多く選択されていた。この 2 つのレジメンに関しては CDDP+VNR 療法+RT と CDDP+S-1 療法+RT を比較した WJOG5008L 試験の結果が報告されている。選択デザインのランダム化第 II 相試験であり、有効性に差はなく、またいずれの治療群も毒性は許容できるとの結果であった。この結果から、切除不能の局所進行 NSCLC に対する化学放射線療法の標準治療は、CDDP+VNR 療法+RT もしくは CDDP+S-1 療法+RT であり、SST における現時点での標準化学療法レジメンは CDDP+VNR 療法、もしくは本邦では CDDP+S-1 療法であると言える。従って SST における標準治療は、「CDDP+VNR 療法+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1 療法+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射する治療」である。なお、JCOG9806 に準じて縦隔・肺門の予防照射を行わないのが標準的な照射範囲である。」

説明同意文書につきましては、下記の通り訂正いたします。

説明同意文書 2 ページ目

「肺尖部胸壁浸潤がんに対する標準治療^{※1}は、放射線治療と化学療法を組み合わせで行う「化学放射線療法」および手術を組み合わせで行う治療です。まず、シスプラチンと S-1^{※2}の 2 種類の薬を組み合わせた「シスプラチン+S-1 療法」と放射線療法（45 Gy（グレイ：放射線の単位））が行われます。その後、手術でがんを取り除くことができそうであれば手術を行います。手術で取り切れなさそうであれば、放射線療法を計 60-66 Gy になるまで追加します。」

⇒

「肺尖部胸壁浸潤がんに対する標準治療^{※1}は、放射線治療と化学療法を組み合わせで行う「化学放射線療法」および手術を組み合わせで行う治療です。もともと本試験の対象の患者さんに使用する化学療法の薬剤の組み合わせでは「シスプラチン+エトポシド」もしくは「シスプラチン+マイトマイシン+ビンデシン」の有効性しか証明されていませんが、証明した臨床試験がいずれも 1990 年代の古いものであったことから、最近では進行肺癌で多く使用されている新しい薬剤を用いることが通例となっております。本試験ではこのことを踏まえて、まず、シスプラチンと S-1^{※2}の 2 種類の薬を組み合わせた「シスプラチン+S-1 療法」と放射線療法（45 Gy（グレイ：放射線の単位））が行われます。その後、手術でがんを取り除くことができそうであれば手術を行います。手術で取り切れなさそうであれば、放射線療法を計 60-66 Gy になるまで追加します。」

2. 適格基準に、原発巣について胸部 CT で「少なくとも壁側胸膜への浸潤がある」とありますが、その診断基準をやはり示す必要があると思います。しかしその画像（臨床）診断基準は確立されていないと思いますので、壁側胸膜浸潤の診断は「腫瘍が胸壁に接し且つ胸痛がある場合」とされたら如何でしょうか。

「できるだけプラクティスと乖離しないような設定を重視した」とのことですが、腫瘍が胸壁に接ししていても、CT 上 partial volume effect でその判断も難しいことがあり、少なくとも胸痛を伴っていれば over treatment を行う可能性は少なくなるのではないのでしょうか。

【回答】

ご意見をいただき、ありがとうございます。これも potentially resectable となぜ明記しなかったかということと同じ理由にはなりますが、本試験は検証的な単群試験ですので、対象を極力これまでと同じようにすることを重視しており、このことは立案時から関わっていただいている生物統計家やこれまでの審査委員から指摘されております。現在行われている CRESSST 試験も同様な規準で行っておりますので、これにつきましては、現選択規準でお願いできれば幸いです。

3. 医療機関としての要件として、免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う有害事象への対応や適応症例の選択等において、他の診療科や施設によっては連携病院の必要性があると思います。参加医療機関が全てその要件を満たしているとしても、「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件」として、明確化しておくべきではないでしょうか。

【回答】

ありがとうございます。様式 9 号のその他のところに下記の一文を含めることで対応させていただければと存じます。

別紙 1 P64『様式第 9 号 その他（上記以外の要件）』に「免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う有害事象が発生した際に対応できる体制が整備されている」

以上

令和元年 11 月 26 日

「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法（整理番号B096）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法
適応症：肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor)で#10、11、12リンパ節のcN1とcN2は除き、同側鎖骨上窩リンパ節転移cN3は含め、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）のないもの
内容： （概要） 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による集学的治療の安全性と有効性を検証する。 主要評価項目：3年生存割合 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（効果） SSTに対して、術前化学放射線療法後に術前後デュルバルマブ療法を追加する集学的治療によって、治療成績の向上が期待されている。 （先進性） SSTについては、現在の標準治療では半数以上の患者において増悪が認められ、また長期の予後も見込まれないことから、治療成績を更に向上させる治療戦略が望まれてきた。しかし、SSTが希少な疾患であるため、これまでに積極的な治療開発が行われてこなかった。本試験では、SSTの術前後にデュルバルマブを追加することにより治療成績の向上を期待するものである。なお、現在のところデュルバルマブ以外に本試験の対象に生存期間の延長を期待できる有望な他の治療薬の報告はない。 （先進医療にかかる費用） 本技術に係る総費用は、26,158,010円である。先進医療にかかる費用は、術前デュル

バルマブ療法 2 コース、術後デュルバルマブ療法 22 コースの全 24 コース行った場合、22,506,960 円 (937,790 円/1 コース) で、このうち適応外使用となるデュルバルマブ (イミフィンジ点滴静注) の薬剤費はアストラゼネカ株式会社より無償で提供を受けるため、患者負担額は、24 コースあたり 79,200 円 (3,300 円/1 コース) となる。	
申請医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
協力医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院 (予定)

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和元年 11 月 13 日 (水) 16:00～16:50

(第 91 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 91 回先進医療技術審査部会資料 1－2， 1－3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

第 91 回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B096）

評価委員 主担当：山本
 副担当：飛田 副担当：佐藤 技術専門委員：川村

先進医療の名称	化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	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。現在の標準治療では、SST の半数以上の患者において増悪が認められる。しかし、SST が稀少な疾患であるため、積極的な治療開発が行われてこなかった。本試験では、術前後にデュルバルマブを追加することにより、治療成績の向上を期待するものである。 ・ 主要評価項目：3年生存割合 ・ 副次評価項目：①3年無増悪生存割合、②5年無増悪生存割合、③5年生存割合、④再発形式、⑤局所再発発生割合、⑥導入療法における奏効割合（奏効割合）、⑦手術実施割合、⑧病理学的完全切除割合、⑨病理学的完全奏効割合（完全奏効割合）、⑩病理学的奏効割合（major pathological response rate）、⑪手術時間、⑫出血量、⑬有害事象発生割合、⑭重篤な有害事象発生割合 ・ 予定試験期間：総研究期間 10 年（登録期間 4 年、観察期間 5 年、解析期間 1 年） ・ 予定症例数：84 例

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：川村

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書には当初若干懸念される表現があったが、指摘したところ適切に対処されることになった。補償内容は適切である。相談窓口についても適切に対応されることとなった。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 8、9、10の項目に関しては、 SSTを含むNSCLCの手術切除不能例に対する化学放射線療法＋デュルバルマブ療法は保険診療の範囲であり、適応拡大のためには適応を有していない切除可能例を対象とした術前後デュルバルマブ療法の安全性と、この対象に基づいて閾値を設定し有効性が評価される試験デザインが適当ではないかという懸念点がありました。 SSTが希少な疾患で、手術可能例/不能例を分けた臨床試験は実施されておらず、あくまで現時点で対照となり得る試験は、SSTに対する標準治療のうち放射線量を	

45Gy から 66Gy に増加して現在実施中の CRESSST 試験のみであり、JCOG9806（標準治療）と後ろ向き調査の結果から有効性の閾値を 66%と設定しているが、CRESSST 試験の成績が得られた時点で閾値を変更して有効性の評価を行う計画である旨が説明され、閾値の変更の可能性についてプロトコルにも明記されていることから、8～9 についても「適」と考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	84 例	予定試験期間	総研究期間：10 年（登録期間：4 年、観察期間：5 年、解析期間：1 年）
実施条件：			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） SST を含む NSCLC の手術切除不能例に対する化学放射線療法＋デュルバルマブ療法は保険診療の範囲であるため、評価委員の中でこの症例群を試験中止として扱わずに全体で有効性を評価する試験デザインが適切かどうかという議論があり、申請者にも説明を求めた。最終的に、対象となる患者群が非常に稀少であり、そのため治療毎に分けて臨床試験を実施するのが困難なこと、また現在実施中の臨床試験の結果によって閾値の変更の可能性もあることが計画書に明記されたことなどを勘案し、総合評価を適とした。			

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にございます。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になります。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いて、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主眼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ように思いますが、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ひますし、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ひます。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：

当院の相談窓口の連絡先： 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はございます。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

第 91 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

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 11 月 20 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. 同意書 p. 25 ～「16. プライバシーの保護について」、①イニシャル②生年月日③診療録番号を選択するような記載になっていますが、これらの情報を組み合わせることで個人が特定できる可能性はないでしょうか？そもそも、これらの情報が必要なのでしょうか？不要であれば減らすことも検討ください。

【回答】

研究に関わるもの（参加施設の研究者・研究支援者など）は、むしろ個人を特定できる必要があると考えて、患者の同意を得た上で原則①～③の個人情報を集める方針としております。以下にその理由を説明いたします。

個人を特定できる必要性について

臨床研究において治療法や診断方法の評価を科学的・倫理的に正しく行うため、特にがんの臨床研究は長期間にわたり（短いもので 3-4 年、長いものでは 10 年以上）追跡調査を行う必要があります。ヘルシンキ宣言（36 条）に定められている、結果の完全性と正確性の説明責任を負うためには、研究に関わるものが個人を特定し得る個人情報を利用して、患者を見失わずに追跡し続けなければならない、追跡不能などで結果の正確性を保てない研究はむしろ倫理的ではないと考えております。

個人を特定するための個人情報として、③診療録番号は必須と考えております。本研究を実施する多施設共同研究グループ「日本臨床腫瘍研究グループ：JCOG」のデータセンター/運営事務局によると、JCOG 参加医療機関（2019 年 9 月末時点で 189 医療機関）のうち 178 医療機関（94.2%）は上記考えにご賛同いただき診療録番号の提出を認められている一方、一部の医療機関（11 医療機関（5.8%））から登録用 ID（以下 2nd ID）の使用を求められることがあります。しかし、2nd ID を利用する医療機関では、患者同定に時間と手間がかかるため症例報告書の提出が遅れる、2nd ID を使用するという取り決めにしても、参加施設の研究者・研究支援者に十分周知されておらず、真の診療録番号が提出される、治験管理室等で一元管理する取り決めとなっているにも拘らず医局や診療科で不適切な管理がされたために同じ 2nd ID が異なる患者に付番された

り1人の患者に複数の2nd IDが付番されたりして患者同定ができなくなった、などかえって不適切な対応をされることが散見されているとのことであり、診療録番号の使用を認めない医療機関の多くではIRBが自施設の診療現場の状況を把握しておられないと推察されます（現場が守れない指示を出しておられる）。

生年月日とイニシャルについて

こちら、JCOG データセンター/運営事務局に JCOG 全体の方針を確認しました。生年月日については、患者個人の同定目的のみではなく、年齢確認（適格性の判断など）にも用いるため、生年月日が使用できない場合でも生年月までは使用させてもらうように医療機関にお願いしているとのこと。

また、イニシャルの使用については、参加施設の研究支援者から診療現場での患者識別に便利であるとの意見に基づいて用いているとのこと。昨今問題となっている日常診療における「患者取り違い」は臨床試験においても起こり得、生年月日とイニシャルの使用は取り違い防止に有用と考えられており、生年月日やイニシャルの漏洩による第三者による個人同定が可能な確率とリスクを鑑みると、生年月日とイニシャルの使用はそれを上回るメリットがあるとの見解です。

以上より、本研究でも JCOG 全体の方針に従い、①～③のいずれも必要と考えております。ただし、医療機関全体の方針で、診療録番号の提出は不可、生年月日やイニシャルの使用制限を求められることもあり、医療機関として2nd IDの発行や管理が適切に行われることがSOP等で担保されることが確認できた場合は、（上記の問題は生じ得るのですがやむを得ず）本研究に参加することも許容しているため、IC文書では①～③を選択する形式となっております。

※補足

JCOG 試験を実施するにあたり、研究者は JCOG ポリシー「プライバシーポリシー」に従って研究を実施しております。患者情報の取扱いについては、同ポリシー「2. JCOG 研究における患者情報の取り扱い」に詳細が定められておりますので、あわせてご参照いただければ幸いです。

JCOG ポリシー「プライバシーポリシー」

http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_31.pdf

2. 出口戦略について、当該試験のみで公知申請を行うつもりでしょうか？海外データがでる見込みはないのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。公知申請へのロードマップですが、今回はアストラゼネカ社からの支援で始めることとなりますが、来年度からのAMED研究費の公募に応募し

ましたので、採否は未定ですが、公的研究費も併せて試験を運用していく方針です。

また、海外データにつきましては、本試験と同じ対象に対してデュルバルマブと同じ PD-L1 阻害薬であるアテゾリズマブを使用した試験が米国 SWOG (Southwest Oncology Group) で計画されているという情報を得ております。まだ公表されておらず、不確実な情報で明確にお答えできませんが、その試験結果と併せて公知申請になると予想しております。

過去に SST を対象とした JCOG9806 試験と SWOG9416/INT0160 試験がほぼ同時期に行われて標準治療が確立しました。今回は海外試験は行われていませんが、同対象においていち早く免疫チェックポイント阻害薬を治療開発に組み入れ、SWOG よりも早く本試験を立ち上げたことには極めて価値があると考えていることも申し添えさせていただきます。

以上

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 31

タイトル：プライバシーポリシー

適用範囲：

JCOG 構成メンバー全体（研究者、各種委員会委員、データセンターおよび運営事務局スタッフ）

プライバシーポリシー Privacy Protection

1. 基本方針

1.1. 本ポリシーの目的

JCOG は、個人情報および診療情報等のプライバシーに関する情報の重要性を認識し、その保護の徹底を図るため、個人情報の保護に関する法律等関連する法令を遵守するとともに、個人の人格尊重の理念の下、本ポリシーを定める。

本ポリシーは、JCOG を構成するメンバー（研究者、各種委員会委員、JCOG データセンターおよび JCOG 運営事務局（以下、JCOG 中央支援機構）スタッフ）が JCOG 研究に携わる際のプライバシー保護に関する方針、およびプライバシー情報の取り扱いの方針について定める。

1.2. 本ポリシー作成の経緯と基本方針

個人情報保護に関する法令には、「個人情報の保護に関する法律（以下、個人情報保護法）」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人情報に関する法律」、各地方公共団体において制定される個人情報保護条例が存在し、研究機関の法人格によって適用される法令が異なる。2015 年 9 月 9 日に公布された改正個人情報保護法を受け、これらの法令の違いを越えた、研究者が遵守すべき統一的なルールとして、2017 年 2 月 28 日一部改正となった「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、医学系指針）」の中で研究に関する個人情報の取り扱いが定められた。JCOG が保有するデータは、多くが病歴を含む個人情報、つまり改正個人情報保護法が定める「要配慮個人情報」に相当する。このため、本ポリシーでは、個人情報保護に関する各法令および医学系指針に従って、JCOG 研究における個人情報の取り扱いに関する基本方針を定めることとした。

なお、JCOG が保有する個人情報に対する開示、訂正、苦情等に対する対応窓口として、JCOG データセンター内にプライバシー保護担当窓口を設けている。

1.3. JCOG が遵守する個人情報およびプライバシー保護に関する法令、規範、ポリシー

JCOG が遵守する個人情報およびプライバシー保護に関する法令、規範は、原則として以下のとおり。

- **個人情報の保護に関する法律**（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号）
- **行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律**（平成 15 年 5 月 30 日法律第 58 号、最終改正：平成 28 年 5 月 27 日法律第 51 号）
- **独立行政法人等の保有する個人情報に関する法律**（平成 15 年 5 月 30 日法律第 59 号、最終改正：平成 28 年 11 月 28 日法律第 89 号）
- **各地方公共団体において制定される個人情報保護条例**
- **臨床研究法**（平成 29 年法律第 16 号）
- **ヘルシンキ宣言**（日本医師会訳）
- **人を対象とする医学系研究に関する倫理指針**（厚生労働省・文部科学省）

➤ **ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針**（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）

加えて、以下の JCOG ポリシーに従い、プライバシーの保護に努める。

➤ **プライバシーポリシー**（本ポリシー）：JCOG ポリシー No.31

➤ **情報セキュリティポリシー**：JCOG ポリシー No.32

この他、上記以外の法令（医療法、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、等）や規範（各種倫理原則、関連するガイドライン、等）、他の JCOG ポリシーが適用となる場合にはこれらも遵守する。また、各法令や各倫理指針が改正された場合には、原則として最新のものを遵守する。

1.4. JCOG が取り扱うプライバシーに関する情報

JCOG が取り扱うプライバシーに関する情報は、情報源により下記の 2 つに区分される。

法令および各種規範により求められる取り扱いはそれぞれ異なるため、プライバシー保護に関する方針は別個に定める。

- 1) 患者に関する情報 「2. JCOG 研究における患者情報の取り扱い」
- 2) JCOG 構成メンバーの情報 「7. JCOG 構成メンバーのプライバシー情報に関する取り扱い」

1.5. 本ポリシーの適用範囲と、一般向けプライバシーポリシー説明書

本ポリシーは、JCOG を構成するメンバーが、JCOG 研究において患者および JCOG 構成メンバーのプライバシーに関する情報を取り扱う際に適用する。

なお、一般向けには、本ポリシーの患者情報に関する部分を解説した説明書「JCOG 研究における個人情報の取り扱いについて（一般向け「JCOG プライバシーポリシー」説明書）」を作成し、JCOG ホームページに掲載するとともに、新たに始まる研究については説明同意文書に添付する。（別添資料参照）

1.6. 用語の定義

本ポリシーで取り扱う用語を、以下のとおり定義する。

- 1) 個人情報：生存する個人に関する情報であって、氏名、生年月日、その他の記述等により特定の個人を識別（特定）し得るもの。または個人識別符号が含まれるもの
- 2) 個人情報等：個人情報に加えて、個人に関する情報であって、死者について特定の個人を識別（特定）し得る情報を含めたもの
- 3) 個人識別符号：特定の個人の身体の一部の特徴を電子計算機の用に供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるもの。
- 4) 要配慮個人情報：取り扱いに特に配慮を要する記述（病歴を含む）等が含まれる個人情報
- 5) 診療情報：診断および治療を通じて得られた疾病名、治療内容、検査又は測定の結果等の情報
- 6) プライバシー：他人の干渉を許さない、各個人の私生活上の自由
- 7) プライバシー（に関する）情報：個人を識別するための情報や診療情報等、各個人が他人の干渉を許さない権利（自己コントロール権）を有する情報
- 8) 患者情報：患者のプライバシー情報
- 9) 原データ：研究における臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録又はその保証付き複製に記録されているあらゆる情報で、研究の事実経過の再現と評価に必要なもの

* 1) 2) 3) 4) は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針による

* 5) は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針における「研究に用いられる情報」の定義を引用

(投薬内容を治療内容に変更)

*6) は広辞苑より引用

*7) 8) は本ポリシー策定上の整理のため、本ポリシー固有に定義

*9) は答申 GCP より引用 (治験を研究に読み替え)

2. JCOG 研究における患者情報の取り扱い

2.1. JCOG 研究において患者の個人情報を利用する目的と理由

2.1.1. 患者の個人情報を利用する目的

JCOG では、基本理念である

最善の治療法をより多くの患者へ提供すること

を研究活動の最終目標とし、

臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること

を目的として、個人情報である

診療録番号、生年月日、イニシャル、病理検体番号 (必要時)、登録番号

を利用する。

JCOG データセンターでの個人の特定は、診療録番号と生年月日、登録番号を用いて行うが、診療現場での簡便な患者識別を目的としてイニシャルを用いることがある。

なお、医学系指針ガイダンス (平成 29 年 3 月 8 日一部改訂、第 2-(20)の解説) には、診療録番号が個人情報に該当することが明記されている。このことから、JCOG でも診療録番号を個人情報として取り扱う。

2.1.2. 患者の個人情報を利用する理由

JCOG は、科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療である標準治療や診断方法等の最善の医療を確立することを目的として研究活動を行う。

この目的を達成するためには、臨床研究において治療法や診断方法の評価を科学的・倫理的に正しく行うことが必要である。特に、JCOG が行うがんの臨床研究は、長期間にわたり (短いもので 3~4 年、長いものでは 10 年以上) 追跡調査を行う必要があり、ヘルシンキ宣言 (36 条) に定められている、結果の完全性と正確性の説明責任を負うためには、個人を特定し得る個人情報を利用して、患者を見失わずに追跡し続けなければならない。結果の正確性を保てない研究は研究自体を行う価値がなく、倫理的ではない。

一方、「ヘルシンキ宣言 (9 条、24 条)」および、各種倫理指針や個人情報保護法およびその関連法令に定められているように、患者個人情報および診療情報などのプライバシー情報は、個人の人格尊重の理念の下、細心の注意を払い適切に取扱われるべき大切なものであり、これらを保護するために安全管理対策を講じることは、臨床研究に携わる研究者や研究を行う組織の代表者の責務である。

ただし、個人情報の保護に関する法律の第一条には「個人情報の適正かつ効果的な活用が新たな産業の創出並びに活力ある経済社会及び豊かな国民生活の実現に資するものであることその他の個人情報の有用性に配慮しつつ、個人の権利利益を保護することを目的とする」と定められており、個人情報保護への適切な配慮のもとでの利活用を妨げるものではない趣旨が明記されている。これは、個人情報を本人が同意している範囲内の目的で利用し、目的外の流用や流出を防ぐことが重要であることを意味しており、同法は個人情報を利用させない法律ではなく、適切に利用させるための法律といえる。

以上より、JCOG では個人情報保護関連法令、各種倫理指針ならびに規範、JCOG ポリシー等を遵守し、万全な安全管理対策を講じた上で、正しい結果を得るために患者を特定するための情報として診療録番号等の個人情報を用いることとする (1.3.参照)。

2.2. JCOG の組織特性と適用となる法令の根拠とポリシーとの関係

JCOG は、国立がん研究センター研究開発費および日本医療研究開発機構研究費を主体とする公的研究費によって助成される研究班のうち、JCOG ポリシーに従って国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門が中央支援機構（データセンター、運営事務局）として直接支援を行う研究班からなる多施設共同臨床研究グループである。中央支援機構に加え、がん診療連携拠点病院を中心とする医療機関の研究者よりなる専門分野別研究グループと国立がん研究センターが管轄する各種の「JCOG 委員会」から構成されており、JCOG 自体は法人格を有さない任意団体である。

これら JCOG を構成する組織のうち、JCOG 中央支援機構は国立がん研究センターに存在するため、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」の適用を受ける。また、中央支援機構の業務の一部は外部の非営利活動法人へ委託されているが、一般に非営利活動法人は民間事業者であるため個人情報保護法の適用を受ける。さらに、研究機関はその法人格によって、個人情報保護法や各地方公共団体が定める個人情報保護条例の適用を受ける。ただし、これらの法令の違いを越えた研究者が遵守すべき統一的なルールとして、改正医学系指針（2017 年 2 月 28 日）が通知された。そのため、JCOG を構成する組織および全研究者は、改正医学系指針を遵守して研究を実施することとするが、取り扱う情報の違いや研究の位置付けの違いにより別途取り決めが必要な場合は、それぞれに応じて定めるポリシーおよび適用となる法令および規範を遵守する。

2.3. 患者情報の取得方法

JCOG 本体研究では、研究への参加およびプライバシー情報の提供と研究利用について、説明・同意文書にて同意を得た患者に限り、施設の担当医を通して情報を取得する。

なお、担当医は、患者から取得した情報を診療録等の診療記録に記載し、その記載をデータとして症例報告書（case report form：CRF）に記載または電子的に入力し、JCOG データセンターへ提出する。

また、附随研究への参加およびプライバシー情報の提供と研究利用については、適用される指針に従い必要に応じて同意を得て、施設の担当医を通して情報または試料を取得する。なお、同意取得が困難な場合など、指針に従い同意を得ることなく情報や試料の取得を行うことが許容される場合には、その旨を研究実施計画書に記載し、参加医療機関の長の許可を得た上で取得する。

2.4. 利用する患者情報の内容

JCOG が取得・保有し、利用する個人情報の項目は以下のとおり。

個人を特定するための情報

診療録番号、生年月日、イニシャル、病理検体番号（必要時のみ）、登録番号

診療情報

診断名、診断日、治療内容、治療日、検査内容、検査日、検査結果、
再発日または増悪日、治療効果、生存情報等

これらの個人情報は、日常の診療において取得する項目のほか、参加する臨床研究独自に取得する項目もある。参加する臨床研究により項目の詳細は異なるため、詳細についてはそれぞれの臨床研究の研究実施計画書に、説明・同意文書には概略を記載する。

2.5. 患者個人情報の利用範囲と適正管理

がんの臨床研究において治療法の有効性や安全性を正しく評価するためには、「2.1. JCOG 研究において患者の個人情報を利用する目的と理由」に示すように、参加する患者の診療情報を長期間にわたり適切に取得し管理することが必要である。

そのため JCOG では、個人情報である診療録番号等を利用する。そして、個人情報をキーとして適切に管理された情報を用いて解析を行い、正しい結果を得、その結果を学会や学術雑誌などで公表し、最善の治療法をより多くの患者へ提供する。

なお、公表内容には患者個人を特定し得る情報は含めない。

また、JCOG 研究活動においては、研究の主目的を果たすための追跡調査が終了した後も、長期予後の検討、晩期毒性の検討、メタアナリシス等、当該研究の当初の目的の範囲を超えた目的を有する二次的な研究とその他の追加追跡調査があり得る。当初の目的の範囲を超えた利用目的で患者情報を二次利用する場合は、新たな研究として研究実施計画書を作成し、新たな目的で患者情報を利用することについて JCOG のプロトコール審査委員会での承認が得られた場合のみとする。なお、必要に応じ、説明・同意文書に記載して患者に説明し、同意を得るか、同意を得ることが困難な場合には、本人が容易に知り得るように JCOG ホームページの「患者さんのプライバシー情報について」や、関連する研究機関のホームページ等に掲載し、患者情報の利用を公開し、指針の定めるところに従って拒否できる機会を保障する。

JCOG が保有する患者情報は、必要に応じ、正確かつ最新の内容に保つよう努める。

2.6. 患者情報の保管期間

JCOG では、取得した患者情報の保管期間は、長期の追跡および二次的研究利用等の可能性に鑑み半永久的とするが、各医療機関内における JCOG 研究のために収集した患者情報の保管期限は、医学系指針第 20 条に従い、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

また、JCOG プライバシー保護担当窓口への問い合わせや苦情の記録の中に個人情報が含まれる場合は、対応後、問い合わせ受付より 6 か月以内に廃棄する（「6.2. 一般的な問い合わせおよび苦情の場合」参照）。

3. 患者情報の安全管理対策

3.1. 法令、規範、ポリシーの遵守と安全管理対策

JCOG では、プライバシーに関する情報を保護するために遵守すべき法令、規範、各種 JCOG ポリシーに従って安全管理対策を講じ、プライバシー情報に対する不正アクセスや流出等の危険防止を図る。

また、プライバシー情報の適切な保護が確保できるよう、JCOG 構成メンバーに対し教育研修を通じてプライバシー保護意識の啓発を図る。

主な安全管理対策は以下のとおり。

- ・ 電子情報を含む個人情報ファイルの保管場所に対する施錠と入退室管理
- ・ 電子情報を含む個人情報ファイルへのアクセス制限
- ・ 個人情報を含むデータベースサーバーのログ監視と障害対策
- ・ 不正アクセス対策とコンピュータウィルス対策

安全管理対策の詳細については、JCOG ポリシー No.32「情報セキュリティポリシー」に定める。

3.2. 安全管理責任体制

JCOG におけるプライバシーに関する情報の安全管理責任体制は以下のとおり。プライバシー保護管理責任者は、実務担当者としてプライバシー保護担当者を指名する。

プライバシー保護管理責任者： JCOG 代表者

プライバシー保護担当者： JCOG データセンター長

3.3. 診療録番号等、個人情報の利用制限

JCOG 研究では、診療録番号等の個人情報を利用するが、その利用にあたっては、情報流出のリスクを最小化するため、誤送信や盗聴の危険性がある通信手段を以下のように制限する。

- 1) 診療録番号等の個人を特定出来る情報を記載した文書を FAX で送信してはならない。
- 2) 診療録番号等の個人を特定出来る情報を電子メールに記載して送信してはならない。患者の特定には登録番号を用いること。

4. 医療機関が診療録番号等の情報を外部に提供しない方針の場合の取り決め

JCOG データセンターでは、診療録番号と生年月日を用いて患者を特定して患者情報を収集する。医療機関の方針としてこれら個人情報を外部へ提供できない場合には、医療機関が以下の要件を満たした場合に限り、JCOG 研究に参加することができる。

- 1) 治験に準じ、当該医療機関の公式部門（治験管理室・臨床試験管理室等）にて診療録番号とは別の「登録用 ID 番号」を発行し、それを登録時に診療録番号として用いる。
- 2) 生年月日は患者特定の目的だけではなく、「年齢」の算出とそれによる適格性の確認に用いているため、生年月日のマスキングは、原則として不可とする。なお、医療機関の方針により、生年月日までの提供のみ許容されている場合は、一律「〇年△月 1 日」とする。
- 3) 患者イニシャルが用いられない場合はダミーとして全患者一律「X.X」とする。
- 4) 医療機関が発行する「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」は当該医療機関が責任をもって管理し、JCOG データセンターからの照会に対する患者の同意についても医療機関は責任をもって行う。
- 5) 「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」の保管期限は、医学系指針第 20 条に従い、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間までとする。
- 6) 「登録用 ID 番号の発行」手順、「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」の書式ならびにその管理・保管・修正方法に関する標準業務手順書（Standard Operating Procedures：SOP）を JCOG データセンター長に提出する。
- 7) JCOG の施設訪問監査の際に、「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」およびその管理体制についても監査する。

*なお、研究者は、所属する医療機関が診療録番号等の個人情報を外部へ提供しない方針の場合は、本ポリシーを用いて、JCOG 研究における個人情報の利用の必要性や利用することが違法でないことの理解を得るように努めることとする。

5. 患者情報の第三者への開示・提供

取得した患者情報は、以下の場合を除き、第三者に開示、提供しない。なお、第三者への開示・提供には、JCOG 以外の組織と共同利用する場合^{*1}、および業務委託先への提供の場合^{*2}も含む。

- 1) 第三者への開示・提供について患者本人の同意がある場合
- 2) 法令に基づき開示、提供を求められた場合（副作用・感染症報告、等）
- 3) 臨床研究の結果を正しく評価し保証する目的での、以下に示す外部機関等による監査や調査が必要となった場合（ただし、JCOG 運営委員会および医療機関の倫理審査委員会が認めた場合に限る）
 - 厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構等の日本国内の規制当局や公的機関
 - 米国食品医薬品局や米国国立がん研究所、欧州医薬品審査庁等の海外の規制当局や公的機関
 - JCOG 研究の結果論文を投稿する医学雑誌

- 治験を行う場合に、治験の実施に関して責任を有する者（自ら治験を実施する者）より依頼を受けた機関や治験薬提供者
- 4) 医学系指針の定める条件に合致し、第三者に開示あるいは提供する情報について、以下の事項をあらかじめ本人に通知するか、JCOG ホームページの「患者さんのプライバシー情報について」ページや関連する研究機関のホームページ等に公開し、指針の定めるところに従って拒否できる機会を保障した場合
 - ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 - ② 利用又は提供する試料・情報の項目
 - ③ 利用する者の範囲
 - ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
 - ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
 - ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
- 5) 統計的なデータなど、本人を特定し得ない状態で開示・提供する場合
 なお、上記のいずれかに該当し、第三者へ患者情報を提供する場合には、提供情報から診療録番号、生年月日、イニシャル等の個人を特定し得る情報を削除する。開示のみの場合には個人を特定し得る情報を含む場合がある。

※1 共同利用

【共同利用する場合の例】

JCOG 研究において試験薬として用いる薬剤の安全性プロファイルを確認するため、薬剤製造販売会社や独立行政法人医薬品医療機器総合機構等へ安全性に関する情報を提供する共同研究や他の研究グループと共同で行うグループ共同研究（Intergroup Study）、受託研究を行う場合。

※2 業務委託

患者情報を取り扱う業務を JCOG 中央支援機構を担う国立がん研究センター以外の組織へ委託する場合は、患者情報を適切に取り扱う業者を選定して守秘義務を含めた契約を締結し、委託先が患者情報の取り扱いを適切に行うよう監督し、委託先での取り扱いについて定期的に確認する。

【業務委託する場合の例】

JCOG 研究の研究支援業務の委託（研究計画書作成支援、データ管理業務、施設訪問監査など）

JCOG 研究のデータ管理システムの開発業務の委託

6. 患者情報の開示等に関する申し出への対応

6.1. 開示等を希望する場合

患者本人より、JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示、訂正、削除、あるいは第三者への開示、提供の停止を求められた場合の対応窓口は、原則として当該患者の施設の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。研究者は、患者の要望を確認し、その内容をプライバシー保護担当者である JCOG データセンター長へ連絡し、JCOG 中央支援機構および必要に応じて研究代表者と充分検討した上で適切に対応する。JCOG 中央支援機構は施設の研究者の支援を適切に行う。

基本的な対応方法は以下のとおりとするが、患者自記式の Quality of Life（QOL）調査用紙や試料（JCOG ポリシーNo.34「試料解析研究」参照）など、施設に原データや試料が保管されない情報に対して開示等の申し出があった場合は、施設の研究者は原データや試料の保有者

より当該情報の写しを取り寄せる等の適切な手段によって対応する。

1)「開示」の場合

施設の研究者はCRFの原データである自施設の診療録と研究者の手元にあるCRFの写しを用いて開示を行う。

2)「訂正」の場合

原データである診療録記載を「訂正」する必要がある場合は、研究者は訂正した診療録記載に対応するCRFの訂正を通常のCRF訂正の手順に従って行う。

3)「削除」の場合

希望する内容がJCOG研究への参加に関する同意撤回を意図する場合、JCOGデータセンターは研究者からの連絡を受け、患者から取得したすべての情報をデータベースから削除する。なお、同意撤回を意図する場合以外は、原データである診療録の内容が削除されない限り、JCOGのデータベース上のデータは削除しない。

4)「第三者への開示、提供」停止の場合

研究者はJCOGデータセンターへその旨連絡し、対応方法について検討する。

【開示や訂正の申し出に対する対応窓口を研究者とする理由】

患者本人より、患者情報の開示や訂正等の申し出があった場合、取り扱う情報が厳重に保護されるべき診療情報であるため、本人の同定には間違いがあってはならない。

患者の申し出がJCOG中央支援機構宛になされたとしても、JCOG中央支援機構のスタッフは個人を特定する手段（診療情報システムへのアクセス等）を持たないため、申し出者が患者本人であることを確認するには、診療録番号を用いて施設に照会する必要がある。この作業には、一時的にせよ、通常は利用しない氏名や住所等の患者情報をJCOG中央支援機構が保有することになり、かえって望ましくない状況が生じる。

一方、研究者は患者と日常的に対面しているため、施設における本人の同定は比較的容易である。加えて、JCOGが保有する情報は診療録に記載された原データから得られたものがほとんどであり、かつ提出されたCRFの写しは担当医の手元にあることから、施設の研究者は申し出に対する対応が可能である。

以上より、開示等の申し出に対する対応窓口は施設の研究者が適任と考える。

また、QOL調査票などのように、施設に原データが保管されない情報についても、本人同定の観点から、原データ保有者より写しを取り寄せ、施設の研究者が対応することとした。

6.2. 一般的な問い合わせおよび苦情の場合

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情については、下記窓口にて、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOGデータセンター プライバシー保護担当
 郵送先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 Email：JCOG_privacy@ml.jcog.jp
 FAX： 03-3542-3374

7. JCOG 構成メンバーのプライバシー情報に関する取り扱い

7.1. 利用目的

JCOGでは、下記を目的としてJCOG構成メンバーのプライバシー情報を収集し保有する。

- 1) JCOG研究の患者登録を行うためには事前に担当医登録が必要であり、その事前登録のためと、患者登録時に担当医として個人を特定するため
- 2) JCOG構成メンバー間の連絡
- 3) 研究実施計画書、報告書等、各種文書への記載

- 4) 臨床試験登録システムへの登録
- 5) 論文への記載
- 6) データセンターや各種委員会からの情報提供
- 7) 会議に参加する場合に必要な旅費の算定と支払い
- 8) 利益相反（Conflict of Interest, CoI）の管理

7.2. 利用する項目

- 1) 氏名、生年月日、職種、役職、学位、他の個人情報
- 2) 利益相反の管理のために必要な情報（項目の詳細は、JCOG ポリシーNo.23「利益相反」に定める）

7.3. JCOG 構成メンバーのプライバシー情報の安全管理対策

JCOG 構成メンバーの個人情報の保護のための安全管理対策は、「3.1. 法令、規範、ポリシーの遵守と安全管理対策」、「3.2. 安全管理責任体制」に準じて行う。利益相反の管理のために必要な情報の管理については、JCOG ポリシーNo.23「利益相反」に定める。

7.4. JCOG 構成メンバーが個人情報の変更、削除を希望する場合

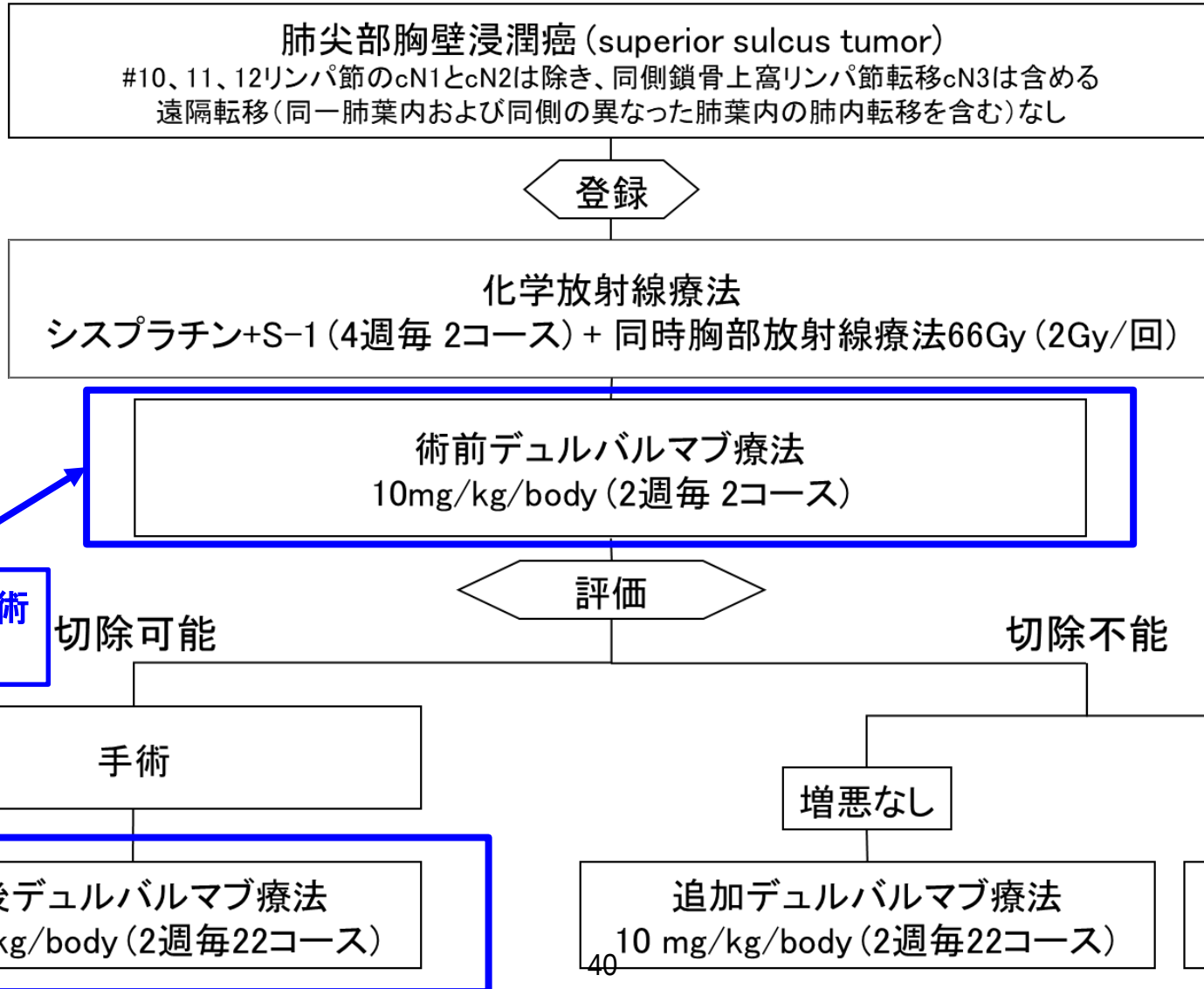
JCOG 構成メンバーのうち、研究者の個人情報の変更や削除を希望する場合の手続きは、JCOG ポリシーNo.08「施設と研究者」に従う。

JCOG 中央支援機構のスタッフの個人情報の変更や削除を行う場合は、別途、JCOG 中央支援機構の定める内規に従う。

運営委員会初回承認日：2006/6/20
第1回改訂日：2009/7/10
第2回改訂日：2017/08/28

医療技術の概要図

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



先進医療技術
の対象

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：デュルバルマブ（製品名：イミフィンジ）

先進医療での適応疾患：肺尖部胸壁浸潤肺癌

日本肺癌学会、
日本臨床腫瘍
学会からの要望

臨床研究

- 試験名：肺尖部胸壁浸潤癌に対する術前放射線化学療法の第Ⅱ相試験（JCOG9806）
- 試験デザイン：単群第Ⅱ相試験
- 期間：1999.5～2005.11
- 被験者数：76名
- 結果の概要：肺尖部胸壁浸潤肺癌患者に対して、術前化学放射線療法後（MVP2コース+RT45Gy）の手術は、安全性は問題なく、有効であると判断された。

先進医療

- 試験名：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非ランダム化試験（JCOG1807C）
- 試験デザイン：単群検証的試験
- 期間：先進医療告示後～登録期間：4年、追跡期間：登録終了後5年間、解析期間：1年間、総研究期間：10年間
- 被験者数：84名
- 主要評価項目：3年生存割合（2027年4月予定）
- 副次評価項目：3年無増悪生存割合、5年無再発生存割合、5年生存割合、有害事象発生割合など

欧米での現状 薬事承認：米国（無） 欧州（無）、ガイドライン記載：（無）、進行中の臨床試験（有）

デュルバルマブの医薬品医療機器法承認又は認証上の適応「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」
デュルバルマブの「切除可能な非小細胞肺癌における術前術後治療」への適応拡大を見据えた臨床試験

- （術前・術後）ステージⅡ及びⅢの切除可能非小細胞肺癌患者に対する治療として、ネオアジュバント／アジュバント療法におけるデュルバルマブ投与を評価する第Ⅲ相2重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験（AEGEAN試験：2020年7月結果公表予定）
- （術後）非小細胞肺癌完全切除例に対するデュルバルマブアジュバント療法の有効性を検証する第Ⅲ相2重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験（BR31試験：2023年1月結果公表予定）

これと併せて、本試験により、“パネコースト腫瘍に対する術前化学放射線と術前後デュルバルマブの使用”の“用法”での追加を目指す。

米国では、SWOGで肺尖部胸壁浸潤肺癌に対する化学放射線療法後にアテゾリズマブを併用した集学的治療の試験が予定されている。

公知申請検討*

当該先進医療における
選択規準：

- 病理学的に非小細胞肺癌と診断されている。
- 臨床病期ⅡB期、ⅢA期、ⅢC期である
- 第1肋骨もしくはそれより頭側の胸壁浸潤がみられる。
- 登録日の年齢が20歳以上、75歳以下である。
- Performance status（PS）はECOGの規準で0または1
- 切除後の予測残存一秒量が800 mL以上である。など

除外規準：

- 登録の28日前までに大手術を受けている。
- 同種臓器移植の既往がある。
- 活動性もしくは過去に自己免疫性疾患または炎症性疾患の既往がある。
- 全身の治療を要する感染症を有する。など

予想される有害事象：肺臓炎、甲状腺機能低下症、上室性頻脈、発熱性好中球減少など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

BR31, AEGEAN, DEEP OCEANの試験結果を受けて の想定される効能・効果、用法・用量

BR31

- PDL-1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
- 通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として1回20mg/kgを4週間間隔で12回、60分間以上かけて点滴静注する。

AEGEAN

- 非小細胞肺癌における術前及び術後補助療法
- 通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、術前には白金製剤と含む他の悪性腫瘍剤との併用において1回1500mgを3週間間隔で4回、術後には単独で1回1500mgを4週間間隔で12回、60分間以上かけて点滴静注する。

本試験: DEEP OCEAN(公知申請の場合)

- 非小細胞肺癌における術前及び術後補助療法
- 通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、パncコースト腫瘍に対しては、術前には白金製剤を含む抗悪性腫瘍剤と放射線療法による同時胸部放射線療法(66Gy)後に1回10mg/kg/bodyを2週間間隔で2回、術後には単独で1回10mg/kg/bodyを2週間間隔で22回、60分間以上かけて点滴静注する。

【別添１】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 山形県立中央病院
- ・ 杏林大学医学部附属病院
- ・ 順天堂大学医学部附属順天堂医院
- ・ 東京医科大学病院
- ・ 東京都立駒込病院
- ・ 神奈川県立がんセンター
- ・ 静岡県立静岡がんセンター
- ・ 大阪市立総合医療センター
- ・ 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター
- ・ 独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター
- ・ 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院
- ・ 広島大学病院
- ・ 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
- ・ 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター
- ・ 大分大学医学部附属病院

【別添 2】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor)で#10、11、12 リンパ節の cN1 と cN2 は除き、同側鎖骨上窩リンパ節転移 cN3 は含め、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）のないもの

効能・効果：

1. 従来の標準治療と当該技術の有効性

これまで本試験対象における過去の臨床試験は JCOG9806 試験と SWOG9416/INT0160 試験のみである。しかし、いずれも 1990 年代に立案された古い試験であり、化学療法レジメンも古いものが採用されている。JCOG9806 試験は MVP 療法（マイトマイシン+ビンデシン+シスプラチン）2 コースに縦隔・肺門への予防照射を行わない局所+同側鎖骨上窩への同時性胸部放射線療法 45 Gy 後の手術を、SWOG9416/INT0160 は EP 療法（エトポシド+シスプラチン）2 コースに同時性胸部放射線療法 45 Gy 後の手術を評価した試験であるが、現在 MVP 療法、EP 療法共に同対象への治療レジメンとしては使用されていない。

現在の実地診療では切除不能の局所進行非小細胞肺癌（局所進行 NSCLC）に対する化学療法レジメンのエビデンスを外挿し、MVP 療法や EP 療法ではなく、プラチナ製剤+第 3 世代以降の細胞傷害性抗がん薬との併用療法が使用されていることがほとんどである。切除不能の局所進行 NSCLC に対する化学療法レジメンは、プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞傷害性抗がん薬との併用療法が肺癌診療ガイドライン 2017 において推奨されている（推奨グレード IA）。

JCOG 肺がん内科グループにおける実施診療での化学療法レジメンに関しては、JCOG1508（局所進行 NSCLC に対する集学的治療の臨床試験）の立案の際に行われた各施設へのアンケートが存在する。その内訳では、根治的放射線療法において頻用されている化学療法レジメンは CDDP+ビノレルビン（VNR）療法と CDDP+S-1 療法で、それぞれ 3 割程度でもっとも多く選択されていた。この 2 つのレジメンに関しては CDDP+VNR 療法+RT と CDDP+S-1 療法+RT を比較した WJOG5008L 試験の結果が報告されている。選択デザインのランダム化第 II 相試験であり、有効性に差はなく、またいずれの治療群も毒性は許容できるとの結果であった。この結果から、切除不能の局所進行 NSCLC に対する化学放射線療法の標準治療は、CDDP+VNR 療法+RT もしくは CDDP+S-1 療法+RT であり、SST における現時点での標準化学療法レジメンは CDDP+VNR 療法、もしくは本邦では CDDP+S-1 療法であると言える。従って SST における標準治療は、「CDDP+VNR 療法+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1 療法+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射する治療」である。なお、JCOG9806 に準じて縦隔・肺門の予防照射を行わないのが標準的な照射範囲である。本試験の試験治療は、「術前化学放射線療法の放射線線量を 66 Gy に増加し、デュルバルマブを術前後に追加する治療」である。放射線線量の増加および術前後にデュルバルマブを追加することにより、治療成績が向上すると見込んでいる。ただし、放射線線量を 66 Gy に増加することの有効性と安全性を評価する臨床試験（CRESSST 試験）が現在進行中であり、本試験期間中に CRESSST 試験の結果が公表さ

れて計 66 Gy の照射が新たな標準治療になる可能性があるため、そうなった場合には、本試験は「標準治療に加え、術前後にデュルバルマブを投与すること」の意義を検証することが目的となる。

2. 申請医療機関等における実績

現在、切除可能な SST に対して、術前後のデュルバルマブの保険使用は認可されていないため、同治療レジメンについては申請医療機関の国立がん研究センター東病院を含めてどの参加施設も治療経験は皆無である（手術不能例に対する化学放射線療法後のデュルバルマブ療法は保険診療の対象であり、日常診療でも行われている）。

手術不能例における集学的治療については、多くの施設で経験を有しており、治療実績が多い施設を選定している。本試験においては、まず「臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関」である 4 施設で計 2 例の安全性を確認した後に施設拡大を行う。

3. 文献等において示された有効性

試験治療である、①化学放射線療法（66 Gy）、②術前デュルバルマブ療法、③手術、④術後デュルバルマブ療法、⑤（手術不能例に対する）追加デュルバルマブ療法の全てをあわせて有効性を論じた報告はない。しかし、化学放射線療法（45 Gy）＋手術（①＋③に相当）は JCOG9806 と SWOG9416/INT0160 で行われており、それぞれ 5 年生存割合が 56%と 42%と報告されている。また、化学放射線療法＋デュルバルマブ療法（①＋⑤）は PACIFIC 試験で行われており、無増悪生存期間の HR は 0.51（95%信頼区間 0.41-0.63）、全生存期間の HR は 0.68（99.73%信頼区間 0.47-0.997）と化学放射線療法後のデュルバルマブ追加の有用性が示されている。

【別添 3】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

本試験は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）において多施設共同試験として実施する。

1. 登録手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせる。

2. 適格基準（組み入れ基準）

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（試験実施計画書「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：術後予測 1 秒量＝術前 1 秒量×（全区域数－予定切除区域数）／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 c 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。

3. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する (同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 3 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された、以下の病理病期のがんのよう 5 年相対生存率が 95%以上相当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、非黒色腫皮膚癌、確定診断のなされていない悪性黒子、その他の粘膜内癌相当の病変
 ※病期分類は、原則として UICC-TNM 第 7 版またはそれに準ずる癌取り扱い規約に従う
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する (活動性肺結核を含む) 。
- 3) 登録時に 38.0℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。パート

ナーの妊娠を希望する男性。またはデュルバルマブの最後の投与から 13 週（91 日）までに有効な避妊薬を使用する意思がない生殖可能な男性または女性の患者。

- 5) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) プレドニゾン換算で 10 mg/日を超えるステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 7) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 8) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 9) コントロール不良の下痢を伴う胃腸障害を合併している。
- 10) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 11) コントロール不良の、心臓弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、うっ血性心不全、不整脈を有する。
- 12) 胸部 CT で高度の肺気腫を認める。
- 13) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV1/2 抗体のいずれかが陽性である。
- 14) フルシトシン（アンコチル®）の継続使用が必要である。
- 15) 登録前 6 か月の間に別の臨床試験（観察研究を除く）に参加している。
- 16) 同種臓器移植の既往がある。
- 17) 活動性の原発性免疫不全の既往がある。
- 18) 登録前 30 日以内に生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹風疹混合、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘、黄熱、ロタウイルスなど）を投与されている。

本試験で使用する試験薬もしくはその添加物に過敏症またはアレルギーを有する。

【別添 4】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

3 年生存割合

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

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

治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。これより密な頻度で検査を行うことや、検査項目を追加することを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。規定された時期以外に行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、効果判定における CR/PR/SD の判定には用いない。

1. 化学放射線療法中に評価する安全性評価項目

以下の 1) ～8) の検査または評価は週 1 回以上行う。下記の全ての項目を化学放射線療法第 2 コース開始の当日または前日に必ず検査、評価する。ただし、体重は全コースでコース毎に評価する。

- 1) 全身状態：PS（ECOG）
- 2) 体重（各コース開始前 14 日以内に測定する）
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 5) 血液生化学（eCRF でデータ収集しない）：LDH、CRP、ナトリウム、カリウム、カルシウム※
※血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、補正カルシウム値を算出すること。

補正カルシウム（mg/dL）＝血清カルシウム値（mg/dL）＋（4－血清アルブミン値）×0.8

- 6) 胸部単純 X 線（正面）
- 7) 経皮的酸素飽和度：SpO₂
- 8) 自他覚所見（CTCAE v5.0-JCOG で記載）
 - ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - ・ 皮膚および皮下組織障害：放射線性皮膚炎、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
 - ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、食道炎、嚥下障害、便秘、大腸炎、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
 - ・ 内分泌：副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症

- 神経系障害：脊髄炎、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、肺線維症、気管支狭窄
- 心臓障害：心嚢液貯留
- 感染症および寄生虫症：肺感染、縦隔感染、胸膜感染、敗血症、尿路感染
- 血管障害：静脈炎

2. 術前デュルバルマブ療法中に評価する安全性評価項目

以下の検査または評価を、術前デュルバルマブ療法の各コースの投与当日または投与前3日以内に実施する。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS (空腹時血糖)、TSH、free T3、free T4
- 4) 血液生化学 (eCRF でデータ収集しない)：ALP、LDH、CRP、ナトリウム、カリウム、カルシウム※

※血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、補正カルシウム値を算出すること。

補正カルシウム (mg/dL) = 血清カルシウム値 (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8

- 5) 胸部 X 線 (正面)
- 6) 経皮的酸素飽和度：SpO₂
- 7) 自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)
 - 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - 皮膚および皮下組織障害：放射線性皮膚炎、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
 - 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、食道炎、嚥下障害、便秘、大腸炎、口腔粘膜炎
 - 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
 - 内分泌：副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
 - 神経系障害：脊髄炎、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、肺線維症、気管支狭窄
 - 心臓障害：心嚢液貯留
 - 感染症および寄生虫症：肺感染、縦隔感染、胸膜感染、敗血症、尿路感染
 - 血管障害：静脈炎

3. 手術前 (手術実施規準に基づく治療選択時) に評価する評価項目

有効性評価として 1) ～3) の検査を行い、「効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 1) 胸部造影 CT および腹部造影 CT (スライス厚 5 mm 以下)：造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT を許容する
- 2) 脳造影 MRI または脳造影 CT (スライス厚 5 mm 以下)：造影剤アレルギー、腎機能障害、気

管支喘息が原因で造影が不可能な場合は単純 MRI もしくは単純 CT を許容する

- 3) FDG-PET/CT (PET/CT は他院で実施した場合も許容するが画像は患者登録施設でも保管)

4. 手術前 14 日以内に評価する安全性評価項目

手術前 14 日以内に以下の 1) ～7) の検査または評価を行う。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS (空腹時血糖)、TSH、free T3、free T4
- 4) 血液生化学 (eCRF でデータ収集しない)：LDH、CRP ナトリウム、カリウム、カルシウム※
※血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、補正カルシウム値を算出すること。
$$\text{補正カルシウム (mg/dL)} = \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} + (4 - \text{血清アルブミン値}) \times 0.8$$
- 5) 胸部 X 線 (正面)
- 6) 経皮的酸素飽和度：SpO₂
- 7) 自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)
 - ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - ・ 皮膚および皮下組織障害：放射線性皮膚炎、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
 - ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、食道炎、嚥下障害、便秘、大腸炎、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
 - ・ 内分泌：副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
 - ・ 神経系障害：脊髄炎、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、肺線維症、気管支狭窄
 - ・ 心臓障害：心嚢液貯留
 - ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、縦隔感染、胸膜感染、敗血症、尿路感染
 - ・ 血管障害：静脈炎

5. 手術の評価項目

- 1) 手術日
- 2) 手術時間：手術開始 (執刀) から終了 (終刀) までの時間
- 3) 術中出血量：手術開始から終了までの出血量をミリリットル単位で記録する。可能な限り実数を記載し、少量で測定不能の場合には 0 mL と記載する。
- 4) 術中～翌朝までの濃厚赤血球輸血の有無：なし/あり
- 5) 切除不能因子の有無：なし/あり (因子)
- 6) アプローチ法
- 7) 術式の詳細
術式：肺全摘、一葉切除、一葉切除＋隣接肺葉楔状切除または区域切除、二葉切除、区域切除、楔状切除、試験開胸/試験胸腔鏡

- 8) 合併切除：なし/あり（切除臓器、部位）
- 9) 鎖骨上窩リンパ節郭清の有無
- 10) 胸膜浸潤（PL）
- 11) 胸膜播種（D）
- 12) 胸水の程度（E）
- 13) 胸水細胞診所見（E1 の場合）
- 14) 胸腔内洗浄細胞診
- 15) 肺内転移（PM）
- 16) リンパ節転移
- 17) リンパ節郭清：ND0/ND1/ND2a-1/ND2a-2/ND2b/ND3
- 18) 遺残腫瘍の有無（R 分類）

6. 術中合併症（CTCAE v5.0-JCOG で記載）

手術開始から終了までの合併症を術中合併症とする。

- ・ 心臓障害：胸痛（心臓性）、心筋梗塞、心静止、心房細動、心房粗動、心停止、心不全、上室性頻脈、心室性不整脈、心室細動、心室性頻脈
- ・ 傷害、中毒及び処置合併症：術中動脈損傷、術中心臓損傷、術中消化管損傷、術中神経系損傷、術中呼吸器系損傷、術中静脈損傷
- ・ 神経系障害：頭蓋内出血、脳血管虚血、脳卒中
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺癰
- ・ 血管障害：血栓塞栓症

7. 切除肺の処理と病理所見

- 1) 病理診断日
- 2) 組織分類
- 3) 分化度
- 4) 病変全体径：mm
- 5) 浸潤径：mm
- 6) 胸膜浸潤の程度（p1）
- 7) 胸膜播種（d）
- 8) 肺内転移（pm）
- 9) 血管浸潤
- 10) リンパ管侵襲
- 11) ypTNM 分類
- 12) 組織学的病期
- 13) 遺残腫瘍の有無（R 分類）
- 14) 病理学的完全切除
- 15) 治療効果の組織学的判定（「試験実施計画書 3.3.5. 原発性肺腫瘍の治療効果の組織学的判定基準（肺癌取扱い規約第8版）」参照）
- 16) 病理学的奏効（Major pathological response）（「試験実施計画書 3.3.6. 病理学的奏効

(major pathological response : MPR)」参照)

8. 手術終了から術後デュルバルマブ療法までの評価項目 (最低値または最高値)

- 1) 末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- 3) 血液生化学 (eCRF でデータ収集しない)：LDH、CRP、ナトリウム、カリウム
- 4) 胸部単純 X 線 (正面)
- 5) 自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)

閉胸から術後 30 日以内 (手術日を day 0 として day 30 まで) の合併症を「術後早期合併症」として記載する。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：疼痛
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、無気肺、気管瘻/気管支瘻、肺瘻、乳び胸、胸水、その他 (肺捻転)
- ・ 心臓障害：胸痛 (心臓性)、心筋梗塞、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、心室細動、心室性頻脈
- ・ 神経系障害：脳卒中、反回神経麻痺、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・ 傷害、中毒および処置合併症：術後出血、漿液腫、創離開
- ・ 感染症および寄生虫症：肺感染、縦隔感染、胸膜感染、創傷感染
- ・ 血管障害：血栓塞栓症
- ・ 皮膚および皮下組織障害：その他 (皮下気種)
- ・ その他の Grade 3-4 の非血液毒性※

※ 非血液毒性とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

9. 術後デュルバルマブ療法中に評価する安全性評価項目

以下の検査または評価を、術後デュルバルマブ療法の各コースの投与当日または投与前 3 日以内に実施する。ただし、5) については 2 コース毎に評価する。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS (空腹時血糖)
- 4) 血液生化学 (eCRF でデータ収集しない)：LDH、CRP、ナトリウム、カリウム、カルシウム※

※血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合、補正カルシウム値を算出すること。

補正カルシウム (mg/dL) = 血清カルシウム値 (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8

- 5) ホルモン検査 (eCRF でデータ収集しない)：TSH、free T3、free T4
- 6) 胸部 X 線 (正面)
- 7) 経皮的酸素飽和度：SpO₂

8) 自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)

- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
- 皮膚および皮下組織障害：斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
- 胃腸障害：下痢、大腸炎、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
- 内分泌：副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

10. 追加デュルバルマブ療法中に評価する安全性評価項目

追加デュルバルマブ療法の各コースの投与当日または投与前3日以内に実施する。ただし、

5) については2コース毎に評価する。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS (空腹時血糖)
- 4) 血液生化学 (eCRF でデータ収集しない)：LDH、CRP、ナトリウム、カリウム、カルシウム

※

※血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の場合、補正カルシウム値を算出すること。

補正カルシウム (mg/dL) = 血清カルシウム値 (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8

- 5) ホルモン検査 (eCRF でデータ収集しない)：TSH、free T3、free T4
- 6) 胸部X線 (正面)
- 7) 経皮的酸素飽和度：SpO₂
- 8) 自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
 - 皮膚および皮下組織障害：斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
 - 胃腸障害：下痢、大腸炎、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
 - 内分泌：副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

治療終了後の検査と評価項目

1. 治療終了後の安全性評価

- 1) 定期的実施する安全性評価項目 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)

プロトコール治療終了後は、以下の項目を評価する。

- 治療終了後～2年：84日 (12週) (±14日) ごと
- 2年以降～：168日 (24週) (±14日) ごと

自他覚所見 (CTCAE v5.0-JCOG で記載)

- 胃腸障害：食道狭窄
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎、肺線維症、気管支狭窄、無気肺、気管瘻/気管支瘻、肺瘻

- 心臓障害：心嚢液貯留
- 神経系障害：脊髄炎、脳卒中、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- 感染症および寄生虫症：肺感染、胸膜感染、創傷感染
- 血管障害：血栓塞栓症
- その他の Grade 3-4 の非血液毒性※

※ 非血液毒性とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 後治療に関する情報

後治療について、以下の項目を評価する。

- 後治療の有無
- 後治療の内容（後治療を行った場合）
- プロトコール治療中止後最初の後治療開始日（後治療を行った場合）
- 後治療開始時の PS（後治療を行った場合）

2. 治療終了後の有効性評価

プロトコール治療終了後 2 年以内は 84 日（12 週）（±14 日）ごと、治療終了後 2 年を超えて試験終了までは 168 日（24 週）（±14 日）ごとに行う。

- 1) 胸部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）
- 2) 腹部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）
- 3) 脳や骨など胸部・腹部 CT の撮影範囲に含まれない病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、脳 CT/MRI、骨シンチグラム、FDG-PET（または PET/CT）検査を実施することとし上述のスケジュールに従った定期的な検査は必須とはしない。

※ 増悪を認めた場合には、増悪時の全身状態（PS）、増悪部位などを記録する。

《統計学的事項》

1. 主たる解析と判断規準

1) 試験結果の主たる判断規準

本試験では、患者登録終了 3 年後の追跡を終えた時点で行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。本試験の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法もしくは手術不能例に対するデュルバルマブ維持療法の集学的治療が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、臨床病期 IIB-III C 期の肺尖部胸壁浸潤癌（superior sulcus tumor：SST）に対する標準治療として適切であるかどうかを判断することである。

Primary endpoint である 3 年生存割合について、帰無仮説である「真の 3 年生存割合が、無効と判断する閾値 3 年生存割合（P0）66%以下である」が棄却されれば術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法もしくは手術不能例に対するデュルバルマブ維持療法の集学的治療の有効性が検証されたと判断する。一方、3 年生存割合の帰無仮説が棄却されない場合、引き続き、「CDDP+VNR+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1+同時性胸部放射線

療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射」が標準治療であると結論する。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。

2) 試験全体の有意水準および多重性の調整

試験全体の有意水準は片側 5%とする。なお、本試験では中間解析による有効中止の検討を行わないため、多重性の調整は行わない。また、本試験は単群試験であり、被験者に対する安全性上の問題が発生した場合には定期モニタリング等において把握可能であることから、中間解析は実施しない。ただし、定期モニタリング等、生存期間に関して試験治療の有効性を示す可能性が低いと判断される結果が得られた場合は、無効中止を検討することとする。

2. 有効性の解析

1) Primary endpoint (3 年生存割合) の解析

① 主たる解析の方法

主たる解析では、全適格例を対象に Kaplan-Meier 法により推定した primary endpoint である 3 年生存割合に基づいて、Greenwood の公式により 90%信頼区間を算出し仮説を検証する。90%信頼区間の下限が 66%を上回る場合に化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法もしくはデュルバルマブ維持療法の集学的治療の有効性が検証されたと判断する。一方、3 年生存割合の 90%信頼区間の下限が 66%以下である場合、引き続き、「CDDP+VNR+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射」が標準治療であると結論する。なお、本試験の帰無仮説、対立仮説は以下のとおりである。

- 帰無仮説 (H0) 「真の 3 年生存割合が、無効と判断する閾値 3 年生存割合 (P0) 66%以下である」
- 対立仮説 (HA) 「真の 3 年生存割合が、有効と判断する期待 3 年生存割合 (PA) 80%以上である」

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の 95%信頼区間を求める。

本試験で検証したい仮説は片側であるため、有意水準は片側 5%とし、仮説の検証に際してはこれに対応する両側 90%信頼区間を用いる。

なお、主たる解析は上述のとおり Kaplan-Meier 法により推定した割合およびその Greenwood の公式による信頼区間を用いるが、参考として登録数設定の際に用いた方法である二項分布に基づく正確な信頼区間に基づく検討を行うと以下のとおりとなる。仮に全適格例が 81 人であった場合、3 年追跡時点で 3 年以内に死亡した患者が 20 例以下であることが確認できた場合 (正確な $\alpha=0.0467$ (片側)、検出力 88.2%であり、81 例中、3 年以内に死亡した患者が 20 例以下であることが確認された場合に帰無仮説が棄却される)、二項分布に基づく正確な 90%信頼区間の下限が 66.18%になる。

本試験は有効性に関して群間比較を行うものでないことから、本項目は原則として定期モ

ニタリングの項目とする（「8. モニタリング体制及び実施方法 1. 定期モニタリング」）。ただし、患者登録に伴う選択バイアスを避けるために、定期モニタリングレポートに掲載するデータは、研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者のみに示すこととし、参加施設の研究者には別途当該部分をマスクした定期モニタリングレポートを作成して提示する。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

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。

② モデルを用いた解析の方法

該当せず

③ サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。なお、術後因子は治療後の結果であるため、解釈には注意を要する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- cT 因子 (cT3/cT4)
- pT 因子 (pT3/pT4) ※切除例のみ
- cN 因子 (cN0/cN+)
- pN 因子 (pN0/pN+) ※切除例のみ
- 組織型因子 (Sq/non-sq, Ad/non-ad)
- 病理学的完全奏効因子 (pCR/non-pCR) ※切除例のみ
- 施設診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 病理中央診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 完全切除因子 (R0/non-R0) ※non-R0 は非切除例を含む
- PD-L1 発現因子 (<1%/1%≤/unknown, <25% / , 25%≤ / unknown, <50% / 50%≤ / unknown)

④ 感度解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の感度解析を行う。

- 全登録例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全治療例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 手術施行例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。

⑤ 追跡状況の要約

全適格例を対象に、追跡期間を以下の定義により患者ごとに算出し、その要約統計量（最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）を算出する。

追跡期間（日） = （死亡日（死亡例） or 最終生存確認日（生存例）） - 登録日 + 1

2) Secondary endpoint（無増悪生存期間）の解析

① 主たる解析の方法

全適格例を対象に、累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いて無増悪生存期間中央値の95%信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて年次無増悪生存割合の95%信頼区間を求める。

② モデルを用いた解析の方法

該当せず

③ サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。なお、術後因子は治療後の結果であるため、解釈には注意を要する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- cT 因子 (cT3/cT4)
- pT 因子 (pT3/pT4) ※切除例のみ
- cN 因子 (cN0/cN+)
- pN 因子 (pN0/pN+) ※切除例のみ
- 組織型因子 (Sq/non-sq, Ad/non-ad)
- 病理学的完全奏効因子 (pCR/non-pCR) ※切除例のみ
- 施設診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 病理中央診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 完全切除因子 (R0/non-R0) ※non-R0 は非切除例を含む
- PD-L1 発現因子 (<1% / 1% ≤ / unknown < 25% / 25% ≤ / unknown, < 50%/50% ≤ / unknown)

④ 感度解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の感度解析を行う。

- 全登録例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全治療例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 手術施行例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。

3) Secondary endpoint（導入療法における奏効割合）の解析

① 主たる解析の方法

測定可能病変を有する適格例を対象に、導入療法（術前化学放射線療法/術前デュルバルマブ療法）における奏効割合を算出する。割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いて行う。なお、何らかの理由で、効果判定の結果が得られなかった患者は分母には含めるが分子からは除いて割合を算出する。

② モデルを用いた解析の方法

該当せず。

③ 感度解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の感度解析を行う。

- 測定可能病変を有する全登録例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 測定可能病変を有する全治療例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 測定可能病変を有する手術施行例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。

④ サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。なお、術後因子は治療後の結果であるため、解釈には注意を要する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- cT 因子 (cT3/cT4)
- pT 因子 (pT3/pT4) ※切除例のみ
- cN 因子 (cN0/cN+)
- pN 因子 (pN0/pN+) ※切除例のみ
- 組織型因子 (Sq/non-sq, Ad/non-ad)
- 病理学的完全奏効因子 (pCR/non-pCR) ※切除例のみ
- 施設診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 病理中央診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 完全切除因子 (R0/non-R0) ※non-R0 は非切除例を含む
- PD-L1 発現因子 (<1%/1%≤/unknown, <25%/25%≤/unknown, <50%/50%≤/unknown)

4) Secondary endpoint (病理学的完全奏効割合) の解析

① 主たる解析の方法

手術施行例を対象に、病理学的完全奏効割合を算出する。割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いて行う。なお、何らかの理由で、治療効果の組織学的判定が得られなかった患者は分母には含めるが分子からは除いて割合を算出する。

② モデルを用いた解析の方法

該当せず。

③ 感度解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の感度解析を行う。

- 全登録例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全適格例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全治療例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。

④ サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。なお、術後因子は治療後の結果であるため、解釈には注意を要する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- cT 因子 (cT3/cT4)
- pT 因子 (pT3/pT4) ※切除例のみ
- cN 因子 (cN0/cN+)
- pN 因子 (pN0/pN+) ※切除例のみ
- 組織型因子 (Sq/non-sq, Ad/non-ad)
- 病理学的完全奏効因子 (pCR/non-pCR) ※切除例のみ
- 施設診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 病理中央診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 完全切除因子 (R0/non-R0) ※non-R0 は非切除例を含む
- PD-L1 発現因子 (<1%/1%≤/unknown, <25% / 25%≤/unknown, <50%/50%≤ / unknown)

5) Secondary endpoint (病理学的奏効割合 (Major pathological response rate)) の解析

① 主たる解析の方法

手術施行例を対象に、病理学的奏効割合 (Major pathological response rate) を算出する。割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いて行う。なお、何らかの理由で、病理学的奏効の判定が得られなかった患者は分母には含めるが分子からは除いて割合を算出する。

② モデルを用いた解析の方法

該当せず。

③ 感度解析の方法

主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の感度解析を行う。

- 全登録例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全適格例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。
- 全治療例を対象に、主たる解析と同様の解析を行う。

④ サブグループ解析の方法

以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。なお、術後因子は治療後の結果であるため、解釈には注意を要する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- cT 因子 (cT3/cT4)
- pT 因子 (pT3/pT4) ※切除例のみ
- cN 因子 (cN0/cN+)
- pN 因子 (pN0/pN+) ※切除例のみ
- 組織型因子 (Sq/non-sq, Ad/non-ad)
- 病理学的完全奏効因子 (pCR/non-pCR) ※切除例のみ
- 施設診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 病理中央診断による病理学的奏効因子 (MPR/non-MPR) ※切除例のみ
- 完全切除因子 (R0/non-R0) ※non-R0 は非切除例を含む
- PD-L1 発現因子 (<1% / 1%≤/unknown, <25% / 25%≤ / unknown, <50%/50%≤ /

unknown)

3. 安全性の解析

1) 有害事象発生割合

原則として定期モニタリングの項目とする（「8. モニタリング体制及び実施方法 1. 定期モニタリング」）。

全治療例もしくは各治療の施行例を対象として、導入療法中の有害事象、術中合併症、術後合併症、術後デュルバルマブ療法中の有害事象、追加デュルバルマブ療法中の有害事象、晩期有害反応、それぞれの頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

2) 重篤な有害事象発生割合

重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、全治療例を対象として、有効性の解析を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

③ Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を対象として、有効性の解析を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

④ 早期死亡割合

全治療例を対象として、有効性の解析を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

⑤ 治療関連死亡発生割合

全治療例を対象として、有効性の解析を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

3) 特に注目すべき有害事象（有害反応）発生割合

特に注目すべき有害事象は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、全治療例を対象として、有効性の解析を行う際に併せて発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

4) 手術時間

原則として定期モニタリングの項目とする（「8. モニタリング体制及び実施方法 1. 定期モニタリング」）。

手術施行例を対象として、手術時間の中央値、四分位範囲および範囲を算出する。

5) 出血量

原則として定期モニタリングの項目とする（「8. モニタリング体制及び実施方法 1. 定期モニタリング」）。

手術施行例を対象として、出血量の中央値、四分位範囲および範囲を算出する。

4. その他の解析

1) 手術実施割合

① 主たる解析の方法

全適格例を分母とし、プロトコール治療としての手術が実施され、病変が切除された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

② 感度解析

- 全登録例を分母とし、プロトコール治療としての手術が実施され、病変が切除された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。
- 全治療例を分母とし、プロトコール治療としての手術が実施され、病変が切除された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

2) 病理学的完全切除割合

① 主たる解析の方法

手術施行例を分母とし、病理学的に R0 が確認された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

② 感度解析

- 全登録例を分母とし、病理学的に R0 が確認された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。
- 全治療例を分母とし、病理学的に R0 が確認された患者を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

5. 中間解析

本試験では、登録期間 4 年での予定登録数を 84 例としているが、単群の試験であること、primary endpoint が 3 年生存割合であることを考慮すると、3 年よりも前の時点で中間解析の結果に基づく主たる目的が達成されたかどうかを評価することは適当ではない。また、被験者に対する安全性上の問題が発生した場合には定期モニタリング等において把握可能であることから、中間解析は実施しない。

ただし、生存期間において 3 年よりも前の時点で 20 例以上のイベントが発生した場合、主たる解析時点で全適格例を 81 例と想定した際に 3 年生存割合が 75.3%以下となり試験治療の有効性を示す可能性が低いことから試験の中止を検討する。

6. 最終解析

1) 最終解析の目的と時期

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。なお、本試験は登録終了 5 年後を目処に行う解析が最終解析となる（試験実施計画書 12.1. 参照）。

主たる解析時、最終解析時以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の仮説検定を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代

表医師、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

2) 方法

「有効性の解析」、「安全性の解析」、「その他の解析」に示した解析を行う。

**【別添 5】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の予定の試験期間
及び症例数（申請書類より抜粋）**

7－2．予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：予定登録期間：4 年、追跡期間：登録終了後 5 年

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 10 年

予定症例数：84 例

既に実績のある症例数：0 例

切除可能な SST に対して、術前後のデュルバルマブの保険使用は認可されていないため、同治療レジメンについては申請医療機関の国立がん研究センター東病院を含めてどの参加施設も治療経験は皆無である。本試験においては、まず「臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関」である 4 施設で計 2 例の安全性を確認した後に施設拡大を行う。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

1. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる解析の目的は、術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法もしくは手術不能例に対するデュルバルマブ維持療法の集学的治療が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、SST に対する標準治療として適切であるかどうかを判断することである。

Primary endpoint である 3 年生存割合について、帰無仮説である「真の 3 年生存割合が、無効と判断する閾値 3 年生存割合 (P0) 66%以下である」が棄却されれば化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法もしくはデュルバルマブ維持療法の集学的治療の有効性が検証されたと判断する。一方、3 年生存割合の帰無仮説が棄却されない場合、引き続き、「CDDP+VNR+同時性胸部放射線療法 45 Gy もしくは CDDP+S-1+同時性胸部放射線療法 45 Gy 後に切除可能であれば手術を行い、切除不能であれば計 66 Gy まで追加照射」が標準治療であると結論する。

本邦における SST に対する唯一の前向き研究である JCOG9806 の全適格例 75 人の 3 年生存割合は 61.3% (95%CI : 50.3%-72.3%)、3 年無増悪生存割合は 49.3% (95%CI : 38.0-60.6%) であった。しかし、20 年以上前の試験であることから、現状を把握するために JCOG 肺がん外科グループの主要 4 施設において 2006 年から 2017 年までに治療された SST の後ろ向きの調査・検討を行った。SST 切除例+切除不能例の 58 例の 3 年生存割合が 65.3%であったことから、JCOG9806 の時代から 3 年生存割合にして 5%程度の向上があったと推測し、下回ることが許容できない値としての閾値を 66%とした。

本試験では、JCOG9806 の化学療法レジメンを MVP から CDDP+S-1 に変更し、また放射線照射線量を 45 Gy から 66 Gy (1 回 2 Gy) に増加し、さらに術前後にデュルバルマブを追加していることを踏まえて 3 年生存割合としての上乗せ (Δ) を 14%と見込んだ。閾値 3 年生存割合を 66%、期待 3 年生存割合を 80%、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 85%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は 81 例となる。若干の不適格例および追跡不能例を考慮して予定登録数を 84 例とした。

なお、上述のとおり、上記の閾値設定は JCOG9806 のデータに基づき、グループの 4 施設に対する調査結果を加味して 3 年生存割合で 5%の上乗せを行った。この 20 年における生存割合の向上は、近年のドライバー変異に対する分子標的薬や免疫療法による初回治療の増悪後の治療成績の

改善や診断技術の進歩によるものと思われるが、実際には今回見込んだ 5%よりも生存割合の向上はもっと大きい可能性もある。そこで、試験開始前の現時点では、閾値 66%、期待値 80%と設定しておくが、先述のとおり、現在行われている CRSSST 試験は本試験の実施中に結果が公表される可能性があることから、CRSSST 試験の結果が公表された際には、CRSSST 試験のデータを基に、閾値と期待値の再設定が必要か否かを検討する。その際、clinical T 因子は予後因子であることが JCOG9806 の結果から示唆されていることから、本試験に登録された clinical T 因子の分布も考慮する。具体的には、登録患者の cT3 と cT4 の比に応じて 3 年生存割合の重み付き平均を求めることを想定している（JCOG9806 における、cT3 の 3 年生存割合は 69.0%、cT4 の 3 年生存割合は 40.0%であった）。

2. 患者登録見込み

JCOG9806 の参加施設は 19 施設であったが、3 年 3 か月で 76 例が登録された（23 例/年）。また、現在行われている多施設共同試験である CRSSST 試験は、全 28 施設中 JCOG 肺がん外科グループの 11 施設からは約 4 年で 40 例が登録されている（10 例/年）。本試験は先進医療 B 制度下で行うため、施設およびデータセンターの業務負担が大きく、SST の多い 20 施設に限定する。当該 20 施設に年間登録見込みのアンケート行ったところ、合計で年間 32 例の登録が見込まれ、3 年弱で予定登録患者数である 84 人は登録できる見込みである。

本試験は、肺がん外科グループと肺がん内科グループのインターグループ試験とし、84 例中 60 例（約 70%）を肺がん外科グループ 14 施設から、24 例（約 30%）を肺がん内科グループ 6 施設から登録予定である。しかし、試験開始当初は 20 施設のうち 4 施設のみしか登録ができないこと、また 2 例の患者で安全性を確認することを必須としていることから、登録期間は更に 1 年が必要であると考えている。試験開始から登録が可能な「臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関」である 4 施設において 2 例の患者の安全性データなどが得られ次第、先進医療の継続の可否を先進医療技術審査部会に諮る。先進医療として継続することが可とされた場合は、上記 4 施設以外に協力医療機関の範囲を拡大する予定である。

3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「1. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値 3 年生存割合を 66%、期待 3 年生存割合を 80%、 $\alpha = 5\%$ （片側）、検出力 85%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は 81 例となる。若干の不適合例および追跡不能例を考慮し、予定登録数を 84 例とする。

表 6 期待値と検出力別の必要解析対象数

閾値	期待値	検出力				
		70%以上	75%以上	80%以上	85%以上	90%以上
66%	78%	78 (19)	88 (22)	98 (25)	111 (29)	131 (35)
	79%	67 (16)	78 (19)	84 (21)	98 (25)	111 (29)
	80%	61 (14)	64 (15)	71 (17)	81 (20)	94 (24)
	81%	50 (11)	57 (13)	64 (15)	71 (17)	81 (20)

	82%	47 (10)	50 (11)	54 (12)	61 (14)	71 (17)
--	-----	---------	---------	---------	---------	---------

括弧内：統計的に有意となる3年以内の死亡の発生数の最大値

「2. 患者登録見込み」により、「臨床研究中核病院等又は国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関」である4施設において2例の患者の安全性データなどが得られ、協力医療機関の範囲を拡大する審査などの手続き含み最初の1年で行われることを想定しているが、年間登録数は32例と見込まれるため、84例は4年以内で登録可能と思われる。

予定登録数：84例

予定登録期間：4年、追跡期間：登録終了後5年

なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は10年となる。

主たる解析は、登録終了3年後を目途にデータセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価等の目的にて登録終了後5年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

なお、CRESSST試験の結果が公表された際には、CRESSST試験のデータを基に、閾値と期待値の再設定が必要か否かを検討する。このとき、閾値は上方修正のみ想定されるため、参考として、 $\alpha=5\%$ （片側）として、閾値70%および75%における期待値と検出力別の二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数を以下に示す。なお、閾値と期待値の再設定の際、clinical T因子が予後因子であることがJCOG9806の結果から示唆されているため、本試験に登録されたclinical T因子の分布も考慮して決定する。具体的には、登録患者のcT3とcT4の比に応じて3年生存割合の重み付き平均を求めることを想定する。

表7 期待値と検出力別の必要解析対象数

閾値	期待値	検出力				
		70%以上	75%以上	80%以上	85%以上	90%以上
70%	82%	73 (15)	81 (17)	93 (20)	104 (23)	119 (27)
	83%	61 (12)	69 (14)	77 (16)	89 (19)	100 (22)
	84%	53 (10)	57 (11)	65 (13)	73 (15)	89 (19)
	85%	45 (8)	49 (9)	57 (11)	65 (13)	73 (15)
	86%	41 (7)	45 (8)	49 (9)	57 (11)	65 (13)

括弧内：統計的に有意となる3年以内の死亡の発生数の最大値

閾値	期待値	検出力				
		70%以上	75%以上	80%以上	85%以上	90%以上
75%	87%	65 (10)	70 (11)	79 (13)	89 (15)	103 (18)

	88%	55 (8)	60 (9)	70 (11)	74 (12)	89 (15)
	89%	45 (6)	50 (7)	55 (8)	65 (10)	74 (12)
	90%	40 (5)	45 (6)	50 (7)	55 (8)	65 (10)
	91%	34 (4)	40 (5)	45 (6)	45 (6)	55 (8)

括弧内：統計的に有意となる 3 年以内の死亡の発生数の最大値

【別添6】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

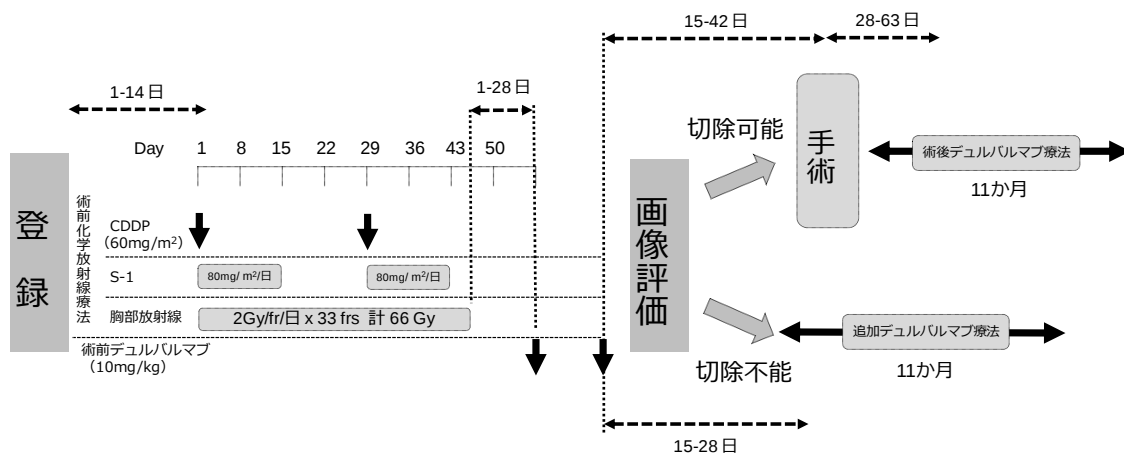
6. 治療計画

添付資料 試験実施計画書参照

プロトコール治療

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。

導入療法（化学放射線療法（シスプラチン+S-1 療法（2 コース）+胸部放射線療法（66 Gy/33 Fr）+術前デュルバルマブ療法）を行う。手術実施規準をすべて満たした場合は、手術を行った後に術後デュルバルマブ療法を行う。手術実施規準のいずれかを満たさなかった場合は、手術を行わずに追加デュルバルマブ療法を行う。



1. 導入療法

導入療法とは、化学放射線療法（シスプラチン+S-1 療法（2 コース）+胸部放射線療法（66 Gy/33 Fr））および術前デュルバルマブ療法を指す。

1) 化学放射線療法

a) 化学療法

登録後 14 日以内に以下のレジメンの治療を開始する。4 週 1 コースとして 2 コース行う。

CDDP+S-1 療法

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

※S-1 投与量・投与法

体表面積	投与量	投与法
1.25 m ² 未満	40 mg/回 (80 mg/day)	経口投与 (1 日 2 回)
1.25 m ² 以上 1.50 m ² 未満	50 mg/回 (100 mg/day)	経口投与 (1 日 2 回)
1.50 m ² 以上	60 mg/回 (120 mg/day)	経口投与 (1 日 2 回)

- ・シスプラチンの投与量は、体表面積から計算された量を 1 mg/body (2 mL) 単位で切り捨てて決定する（例：計算値が 80.5 mg の場合は 80 mg）。投与量の算出には、第 1 コース開始前 14 日以内に測定した最新の体重を使用する。
- ・S-1 は、体表面積により規定された投与量で 14 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始後の体重変動については、第 1 コースの用量計算に用いた体重に比して-10%以内の場合は投与量の再計算は行わないが、-10%を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して S-1 とシスプラチンの投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して-10%を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。体重が増加した場合は投与量の再計算は行わない。
- ・シスプラチンの投与については、添付文書の推奨方法を記載するが、担当医の判断で輸液量を調節することを許容し、担当医の判断で short hydration で投与することを許容する。
 - ① シスプラチン投与前、1,000～2,000 mL の輸液を行う。
 - ② シスプラチン投与時、投与量に応じて 500～1,000 mL の生理食塩水またはブドウ糖-食塩液に混和し、60-120 分かけて点滴静注する。点滴時間が長期に及ぶ場合は遮光して投与する。
 - ③ シスプラチン投与後、十分な利尿が得られるように 1,000～2,000 mL の輸液を行う
 - ④ 尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールなどの利尿薬を投与する。
- ・悪心・嘔吐の予防目的で、NK1 受容体拮抗薬（アプレピタント）、5-HT3 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド（デキサメタゾンなど）の投与を推奨する。

表 2 Short hydration 投与例（堀之内秀仁ら、文献より一部改変して引用）

5-HT ₃ 拮抗薬	0.75 mg	15 分
デキサメサゾン	9.9 mg	
生理食塩水	50 mL	
1 号液	500 mL	60 分
塩化カリウム	10 mEq	
硫酸マグネシウム	8 mEq	
20% マンニトール	200 mL	30 分
シスプラチン	80 mg/m ²	60 分
生理食塩水	250 mL	
1 号液	500 mL	60 分
塩化カリウム	10 mEq	

b) 放射線療法

1 コース day 1 は化学療法と同日に放射線治療を開始する。原発巣及び転移リンパ節、さらに原発巣の部位毎に設定された予防照射領域を含めて 44 Gy/22 回の照射を行い、引き続いて原発巣お

および転移リンパ節に対して 22 Gy/11 回の照射を行う。

cN1 例は、肺門への照射を避けるため、肺門リンパ節#10、#11、#12 転移例は除外しているが、肺内リンパ節#13、#14 転移例においても肺門への照射は避けるように設定する。

1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は化学療法 1 コースの day 1 に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日などにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量に変更しない。

放射線治療を休止した場合、1 週間の照射日が 5 日未満の場合には、土日、祝祭日の照射および 1 日 2 回照射を許容する。ただし、1 週間の最大照射回数は 5 回までとする。

2) 線量と分割法

1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 日、同側鎖骨上リンパ節領域を含めた CTV initial に 44 Gy/22 回の照射後に、病巣部に絞った CTV boost に 22 Gy/11 回の追加照射を行う。総線量 66 Gy、総治療期間 45 日、許容総治療期間 63 日とする。

3) 放射線治療装置

6-10 MV の X 線発生装置を用いる。

4) 標的体積 (target volume)

a) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV)

肺野条件 CT での原発巣 (GTVp) および画像上転移と診断された肺内あるいは鎖骨上窩リンパ節 (GTVn) をあわせたものを GTV とする。

b) 臨床標的体積 (clinical target volume : CTV)

GTVp に対して 0.5~1 cm 程度、GTVn に対して 0~0.5 cm 程度の subclinical extension を見込んだマージンを設定したものをそれぞれ CTVp、CTVn とする。なお、マージンの設定に関しては全方向一律ではなく、解剖学的・病理学的な進展形式を考慮する。CTV に肺門および縦隔の領域リンパ節は含めない。

CTV initial は、CTVp、CTVn に同側の鎖骨上リンパ節領域を予防領域 (CTV subclinical) として加えて設定する。

CTV boost は、CTVp と CTVn をあわせたものとする。

CTVp と CTVn が離れて存在していた場合、CTV initial あるいは CTV boost が離れて存在することもあり得る。

c) 計画標的体積 (planning target volume : PTV)

PTV initial および PTV boost は、CTV initial および CTV boost にそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで、少なくとも 0.5 cm 以上の適切なマージンを加えたものとする。

PTV initial あるいは PTV boost が離れて存在することもあり得る。

5) 照射方法

原則として 3 次元原体照射での治療を推奨する。脊髄の線量制約を遵守するためにやむをえない場合には、CTV より小さくならない範囲において PTV の一部を縮小した脊髄評価用 PTV を設定した上で線量分布計算を行うことを許容する。

3 次元原体照射では脊髄の線量制約を遵守することが困難である場合には、放射線治療委員会による承認を受けた施設に限り、強度変調放射線治療 (IMRT) を許容する。ただし、腕神経叢の

線量制約の目標値 ($D_{max} \leq 66$ Gy) を遵守することのみを目的として IMRT を実施することは推奨しない。IMRT を用いた場合は、「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」に定められた「放治 QA チェックリスト」に IMRT を用いた理由を記載する。

1 回の治療で各門すべてを照射する。2 門以上の照射にて 1 回 1 門のみの照射は許容しない。

6) 線量分布計算

a) 標的基準点

D50%処方 (PTV あるいは脊髄/皮膚表面評価用 PTV の 50%体積が処方線量となる) を採用する。標的基準点を明示する必要はない。

PTV initial に対し 44 Gy 照射した後に、PTV boost に対し 22 Gy 照射する。強度変調放射線治療にて治療を行う場合も、2 step 法を用いて同様に PTV initial に対し 44 Gy 照射した後に、PTV boost に対し 22 Gy 照射する。

b) 標的内の線量均一性

PTV initial と PTV boost のそれぞれに対し、以下の表を満たすように治療計画を行う。しかし、電子密度が不均質である胸部領域においては、その達成が困難な場合も少なくないため、本試験では必須とはせず、各施設の放射線治療担当医の判断を尊重する。

表 3 PTV に対する治療計画目標

		目標	許容
PTV (あるいは脊髄/皮膚表面評価用 PTV)	D50%	= 100%	> 97%、< 103%
	D98%	> 90%	> 85%
	D95%	> 95%	> 90%
	D2%	< 105%	< 107%

DX%は処方線量 XX%が投与される体積の割合である。目標および許容の値は処方線量と比した値である。

「5) 照射方法」のとおり、脊髄の線量制約を遵守するためにやむを得ない場合には、CTV より小さくならない範囲で PTV の一部を縮小した脊髄評価用 PTV を設定した上で、線量分布計算を行うことを許容する。

また、標的体積が皮膚表面に近接しているなどの理由で PTV が皮膚の外側となり標的内の線量均一性が規準範囲外となる場合は、皮膚表面のビルドアップ領域を削除した皮膚表面評価用 PTV を作成した上で線量分布計算を行うことを許容する。

3 次元原体照射を用いる場合には、以下の①②に留意する。

①PTV が離れて存在する場合には、これらを同一照射野で治療する必要はない。また、それぞれが近接している場合には、正常組織の線量が大幅に増加しなければ、照射野を拡大し一連の照射野とすることも許容する。

②6-b) 標的内の線量均一性や 7) リスク臓器の線量制限を遵守するために、照射門において PTV の一部を照射野から除くことや追加することを許容する (Field in field 法)。

c) 線量分布図、線量計算 (モニターユニット計算)

線量計算にあたっては superposition 相当以上のアルゴリズムを使用し、モニターユニット

値の算出にあたっては不均質補正を行う。線量計算グリッドサイズは 3 mm 以下（IMRT では 2.5 mm 以下）とする。標的体積および各リスク臓器体積に関して線量体積ヒストグラム (dose-volume histogram: DVH) 評価を行う。

7) 位置決め

治療計画 CT 撮影の設定は以下を満たすこと。

① 撮影範囲：上縁は鎖骨上窩領域を十分に含むように気管輪状軟骨下縁より 3 cm 以上頭側まで（腫瘍の頭側が気管輪状軟骨下縁より頭側に進展している場合は腫瘍頭側端より 3 cm 以上頭側まで）、下縁は肺全体を含む。

② スライス厚：3 mm 以下（IMRT では 2.5 mm 以下）

③ 呼吸性移動対策：必要に応じて呼吸による腫瘍移動に対する対策を行う。

許容される呼吸対策法：

➤ 呼吸同期・追従照射

➤ 呼吸停止照射

➤ 1 スライスあたり 1 呼吸周期以上のスキャン時間を掛けて撮影した、いわゆる Long scan time CT を自由呼吸下で撮影する方法

➤ 呼気相と吸気相の CT を組み合わせ ITV に反映させる方法

➤ 4 次元 CT や X 線透視画像で腫瘍の呼吸性移動を確認し ITV に反映させる方法

治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。腫瘍が縮小あるいは体輪郭が変化した場合には、再度 CT 撮影を行って治療計画を新たに作成することを許容する。その際の CTV は治療開始前の GTV を考慮して治療計画を作成する。

8) リスク臓器の線量制限

- ・正常肺：肺実質全体から GTV を差し引いた体積。
- ・脊柱管：照射野に含まれる可能性のある範囲で、脊髄の代わりに脊柱管を CT 上で同定する。
- ・腕神経叢：必要に応じて、Hall らの輪郭（Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1362）を参考に設定する。線量分布にて以下の表 4 の許容線量を満たすことが確認できる場合には、腕神経叢の輪郭入力必須とはしない。

以下の表 4 にリスク臓器に対する線量制限を示す。すべてを遵守することが望ましいが、これが困難な場合には放射線治療医が臨床的に判断する。判断に迷う場合には放射線治療研究事務局に相談する。

表 4 リスク臓器に対する線量制限

リスク臓器		目標線量	許容線量
正常肺	V20 Gy	≤25%	≤35%
脊柱管	Dmax	≤48 Gy	≤52 Gy
腕神経叢	Dmax	≤66 Gy	≤70 Gy

V20 Gy：正常肺のうち 20 Gy 以上が照射される体積の割合。Dmax：各リスク臓器の 0.03 cc が照

射される線量。

9) IMRT を行うための施設条件 (requirement for IMRT)

本試験の IMRT 実施施設においては、以下の施設規準を満たしていることを必須とする。

①IMRT 計画内容の事前確認※1 を受け、放射線治療研究事務局によりプロトコル規定を遵守した治療計画が可能であると判断されていること。

②JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる IMRT 線量検証を受け、放射線治療委員会によりその精度が許容範囲内※2 であることが確認されていること。

※1：IMRT 計画内容の事前確認は JCOG1807C 放射線治療研究事務局を含むレビューチームが行う。

※2：精度の許容範囲は日本放射線腫瘍学会（JASTRO）IMRT 物理技術ガイドライン（平成 23 年 4 月 26 日 日本放射線腫瘍学会理事会承認）に準ずる。

なお、認定された IMRT 実施可能施設のリストは、放射線治療研究事務局が保持する。放射線治療研究事務局は、IMRT 実施可能施設が更新される度に JCOG データセンターにリストを送付し、更新の旨を肺がん外科グループ/肺がん内科グループメーリングリストで周知する。IMRT 実施可能施設のリストは JCOG ウェブサイトに更新毎に掲載する。

2) 術前デュルバルマブ療法

化学放射線療法完了後 28 日以内に以下のレジメンの治療を開始する。2 週 1 コースとして 2 コース行う。

化学放射線療法中の明らかな増悪や有害事象などで「◆導入療法中止の規準」に該当した場合には、術前デュルバルマブ療法は行わない。ただし、プロトコル治療中止とはしないため、導入療法中止時点で、「表 5 手術実施規準」を満たす場合には手術を実施する（手術を実施した時点でプロトコル治療中止）。

術前デュルバルマブ療法

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

①デュルバルマブの調製方法

デュルバルマブは、研究責任医師等又は実施医療機関が指定する試験薬管理者が無菌操作で調製すること。デュルバルマブの溶解開始から投与までの時間は室温で 4 時間以内、2℃～8℃（36℉～46℉）で 24 時間以内とする。上記限度を超える場合には、新たなバイアルから調製し直すこと。デュルバルマブには保存剤は含まれていないため、未使用分は破棄すること。

用量 10 mg/kg のデュルバルマブを 0.9% (W/V) の生理食塩水または 5% (W/V) のデキストロースを含有する輸液バッグに加え、最終デュルバルマブ濃度が 1～15 mg/mL の範囲内となるように調製する。輸液バッグの内溶液の均一性を確保するために輸液バッグをゆっくりと倒置させて撹拌する。

②デュルバルマブの投与方法

デュルバルマブの調製を行った後に 0.2 μm または 0.22 μm のインラインフィルターを備えた静脈内投与セットから投与する。標準の投与時間は 1 時間だが、中断した場合に許容される総注入時間は、室温で 8 時間までとする。同じ点滴セットからの他薬の同時投与は許容しない。

輸液バッグの内容物を全て投与した後に、使用する輸液セットのプライミング量に等しい量の希釈剤で静注ラインのフラッシュを行うか、実施医療機関の規準に従って輸注を完了させて確実に規定の投与量を完全に投与する。静注時間が上記限度を超える場合には、新たなバイアルから調製し直すこと。デュルバルマブには保存剤は含まれていないため、未使用分は破棄すること。

③デュルバルマブの投与中のモニタリング

デュルバルマブ点滴中及び点滴後は、プロトコールに記載されている間隔でバイタルサインの評価を行う。Grade 2 以下の infusion-related reaction が現れた際には、デュルバルマブの投与速度を初期投与速度の 50% に減速するか、症状の改善を認めるまで一度中断（最長 4 時間まで）して、初期投与速度の 50% の投与速度で再開することができる。Grade 2 以下の infusion-related reaction が現れた患者は、それ以降は初回投与速度の 50% で投与を行ってもよい。Infusion-related reaction に対しては、研究者の裁量でアセトアミノフェン及び/又は、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン等）又は、実施医療機関で通常使用されている同様の薬剤を投与できる。Infusion-related reaction が Grade 3 以上である時は、デュルバルマブの投与を中止する。Infusion-related reaction への対応に関しては、付表の Toxicity Management Guidelines を参照すること。

他の抗体医薬品と同様に、薬剤投与によるアレルギー反応が起こる可能性がある。このため急性アナフィラキシー反応の適切な治療に必要な薬剤や医療機器が直ちに使用できるようにする必要があり、実施医療機関スタッフはアナフィラキシーの判別及び対処について熟知していなければならない。また、実施医療機関は、必要時には即座に集中治療を行うことができる緊急対応体制や設備を整えなければならない。

2. 手術実施規準に基づく治療選択

手術予定日前 14 日以内に以下の「表 5 手術実施規準」の条件をすべて満たす場合に「手術可能」とする。ひとつでも条件を満たさない場合は「手術不能」とする。

表 5 手術実施規準

評価項目	Grade
PS	0-1
体温（腋窩温を用いる）	Grade 0（ $<38.0^{\circ}\text{C}$ ）
白血球数	$\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
AST	$\leq 100\text{ U/L}$
ALT	$\leq 100\text{ U/L}$
総ビリルビン	$\leq 2.0\text{ mg/dL}$

血清クレアチニン	≤2.0 mg/dL
SpO ₂	≥93% (room air)
全椎体切除が必要な椎体浸潤がない	判断される
脊髄浸潤がない	判断される
気管・気管分岐部浸潤がない	判断される
大動脈弓・上行動脈への浸潤がない	判断される
C8 より高位の腕神経叢への浸潤がない	判断される
食道再建が必要な食道浸潤がない	判断される
切除できない転移リンパ節がない	判断される
遠隔転移がない	判断される
化学放射線終了後の有効性評価にて、肺葉切除と ND2a-1 以上のリンパ節郭清により根治切除 (R0 切除) が可能と判断される	判断される
その他担当医が切除可能と判断する	判断される
適切な対症療法を行い、非血液毒性が Grade1 以下に回復していると判断する (ただし、Grade2 の非血液毒性であっても外科担当医が手術に耐えられると判断した場合は、研究事務局と事前に相談の上、手術実施可能とする)	判断される

3. 手術

「表 5 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。

導入療法（化学放射線療法および術前デュルバルマブ療法）が中止となった場合には、「表 5 手術実施規準」をすべて満たすことを確認の上、中止と判断した日を day 1 として day 15 から day 42 までに手術を行う。

いずれの場合も day 42 までに手術が行えない場合にはプロトコル治療を中止する。

1) 術者規定

手術は、日本呼吸器外科学会が認定する呼吸器外科専門医が術者もしくは指導的助手として行う。

2) 手術規定

①アプローチ

開胸手術、胸腔鏡（補助下を含む）手術のいずれを行っても良い。

以下の切除不能因子の有無を調べる。

切除不能因子 a) ～d) のいずれかに該当した場合はプロトコル治療中止とし、後治療は自由とする。

※切除不能因子

a) リンパ節の節外浸潤が大血管や椎体、食道やその他の縦隔構造物におよび、それらの合併切除によっても根治切除が不可能と判断される。

- b) 原発巣の脊髄や C8 より高位の腕神経叢への浸潤、全椎体切除が必要な椎体浸潤、気管分岐部への浸潤、大動脈弓・上行大動脈への浸潤、食道再建が必要な食道浸潤がある。
- c) 悪性胸水（胸水を認め、かつ、迅速細胞診陽性）や胸膜播種（迅速組織診断による確認必須）を認める。
- d) 高度の胸腔内癒着などの理由で肺葉切除と ND2a-1 以上の縦隔リンパ節郭清が不適当と判断される。

②肺切除

肺葉切除（二葉切除も含む）を基本とするが、術中の状況に応じて、以下の条件 a) ～d) を満たす場合には肺全摘も許容する。

術中の所見で肺葉切除に加えて他肺葉の楔状切除、2 葉切除は許容する。区域切除、楔状切除のみによる切除は許容しない。

※肺葉切除から肺全摘に変更する条件

- a) 中枢側に位置する原発巣や、肺門リンパ節転移または縦隔リンパ節転移の節外浸潤のため気管支形成や血管形成を伴う肺葉切除により根治切除が不可能と判断される。
- b) 腫瘍が広く葉間を越えて近接する他肺葉に浸潤し、肺全摘でなければ根治切除が不可能と判断される。
- c) 術中の出血や肺瘻のコントロールなどのため、肺全摘を行わなければ安全に手術を完遂できないと判断される。
- d) 呼吸器外科専門医が術中所見で根治切除のために肺全摘が必要と判断する

③リンパ節郭清

ND2a-1 以上のリンパ節郭清を必須とする。導入療法前に同側鎖骨上リンパ節転移を認めていた場合は同部位の郭清を必須とするが、治療前に転移がなかった場合は同部位のリンパ節郭清は必須としない。

なお、リンパ節郭清の記載は、「リンパ節郭清の範囲（リンパ節の番号は肺癌取扱い規約第 8 版）」を参考に行うが、表記できない場合には、郭清範囲をリンパ節番号などで記載する。例えば、右側で上縦隔リンパ節と#1R を郭清した場合は、「ND2a-1+#1R」と記載する（本試験においては「ND2a-1+#1R」、「ND2a-1+#1L」が多いと予想される）。

術中所見でリンパ節転移の節外進展などにより、既存の重要縦隔構造物に固着し、合併切除によっても根治切除が不可能と判断された場合は、可能な限り、術中迅速組織診もしくは細胞診等で R0 切除なのか、R1 切除なのか、R2 切除なのかについて判断する。

4. 術後デュルバルマブ療法

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。

術後デュルバルマブ療法（2 週 1 コース）

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

デュルバルマブの調製法、投与方法については、2) 術前デュルバルマブ療法の項を参照。

5. 追加デュルバルマブ療法

「手術実施規準」のいずれかを満たさず、かつ導入療法中に増悪していない場合は、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。

追加デュルバルマブ療法 (2 週 1 コース)

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

デュルバルマブの調製法、投与方法については、2) 術前デュルバルマブ療法の項を参照。

◆ プロトコール治療完了の定義

以下の 1) -4) を満たす場合、または 1)、2)、5) を満たす場合をプロトコール治療完了とする。

1) 化学放射線療法完了

66 Gy の放射線治療と計 2 コースのシスプラチン+S-1 投与 (2 コースの 14 日目の投与まで) した場合は化学放射線療法完了と定義する。完了日は 2 コース day 14 S-1 内服日とする。

2) 術前デュルバルマブ療法完了

計 2 コースの術前デュルバルマブ療法 (2 コースの投与まで) を行った場合を術前デュルバルマブ療法完了と定義する。完了日は 2 コースのデュルバルマブ投与日とする。

3) 手術完了

肺葉切除以上の肺切除で R0 切除※が行われたものを手術完了と定義する。手術完了日は手術日とする。

※R0 切除と判断するには不確定な場合でも、R1 (is) および R1 (cy+) は手術完了とする。

4) 術後デュルバルマブ療法完了

計 22 コースの術後デュルバルマブ術後療法 (22 コースの投与まで) を行った場合を術後デュルバルマブ療法完了と定義する。完了日は 22 コースのデュルバルマブ投与日とする。

5) 追加デュルバルマブ療法完了

計 22 コースの追加デュルバルマブ追加療法 (22 コースの投与まで) を行った場合を追加デュルバルマブ療法完了と定義する。完了日は 22 コースのデュルバルマブ投与日とする。

◆ 導入療法中止の規準

以下のいずれかの場合、導入療法を中止する。

導入療法を中止した場合にも、「表 5 手術実施規準」を満たす場合には手術を行い、プロトコール治療中止とはしない。

1) 導入療法中の明らかな原病の増悪により導入療法無効※と判断した場合

※ 導入療法無効と判断した場合に、導入療法を継続するか手術に移行するかの判断は、コース毎の画像評価だけではなく臨床所見を含め総合的に行う。

2) 有害事象により導入療法が継続出来ない場合

① 化学放射線療法中に Grade 4 の非血液毒性*が認められた場合 (ただし、以下の有害事象を除く)

- アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、高血糖、低血糖、コレステロール高値、高トリグリセリド血症、リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加、高尿酸血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症

*非血液毒性：CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

- ② 放射線治療休止規準に該当し、総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合
 - ③ 術前デュルバルマブ療法中に、高血糖以外の Grade 4 の非血液毒性*が認められた場合
 - ④ 治療変更規準での導入療法中止の規定に該当した場合
 - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が導入療法中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連がある理由により、患者が導入療法中止を申し出た場合
 - 有害事象との関連がある場合はこの分類を用いる。
 - 4) 有害事象との関連がない理由により、患者が導入療法中止を申し出た場合
 - 登録後、導入療法開始前の患者拒否の場合
 - 導入療法中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
 - 5) 導入療法中の死亡（プロトコール治療中止にも該当）
 - 他の理由により導入療法中止と判断する以前の死亡
 - 6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪により導入療法が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など（理由によっては「プロトコール治療中止」に該当）

◆ プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 2) プロトコール治療無効と判断
 - ① 開胸後、閉胸前に以下のいずれかに該当した場合
 - i) 3. 手術 2) 手術規定 ①の切除不能因子に該当した場合
 - ii) 手術終了時に明らかな肉眼的遺残あり（R2 切除）と判断した場合
 - iii) 上記の理由以外でプロトコール治療以外の術式で手術を終えた場合（手術を途中で中止した場合や肺全摘未満の肺切除により完全切除が不可能であった場合も含む）
 - ② 術後デュルバルマブ療法または追加デュルバルマブ療法開始後に原病の増悪が認められ、プロトコール治療無効と判断された場合
- 3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① 化学放射線療法中に Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 （非血液毒性：CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象）
 ただし、以下の有害事象を除く。
 アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、高血糖、低血糖、コレステロール高値、高トリグリセリド血症、リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加、高尿酸血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム

血症

- ② 胸部 CT にて、肺臓炎（放射線照射野に一致するかそれよりも狭い範囲に陰影が限局する場合は Grade 3 以上、照射野外に出現している場合は Grade 1 以上の肺臓炎）が出現した場合
 - ③ 放射線治療休止規準に該当し、総治療期間が 64 日以上となることが明らかとなった場合
 - ④ 術前デュルバルマブ療法中、術後デュルバルマブ療法中、追加デュルバルマブ療法中に、高血糖以外の Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - ⑤ 有害事象により、術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合
 - ⑥ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑦ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 4) 有害事象との関連がある理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ・ 有害事象との関連がある場合はこの分類を用いる
- 5) 有害事象との関連がない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ・ 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・ プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 6) プロトコール治療中の死亡
- ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 7) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合など
- 8) プロトコール治療中止日は、「5) プロトコール治療中の死亡」の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

◆ 後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

主たる解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として（時間的余裕がない場合を除いて）、担当医レベルで決定するのではなく、研究責任医師を通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と研究責任医師の合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告や経過記録のコメント欄に詳細を入力すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発す

る場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

【別添7】「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法 肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor)で#10、11、12リンパ節のcN1とcN2は除き、同側鎖骨上窩リンパ節転移cN3は含め、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）のないもの	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要（呼吸器外科もしくは呼吸器内科）・不要
資格	☐ 要（呼吸器外科専門医（指導医含む）もしくはがん薬物療法専門医（指導医含む））・不要
当該診療科の経験年数	☐ 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☐ 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☐ 不要〕
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要（呼吸器外科、呼吸器内科、放射線治療科もしくはそれらに相当する科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	☐ 要・不要 具体的内容：実施責任医師を含む実施者に呼吸器外科医師 1 名以上、呼吸器内科医師 1 名以上、放射線科医師 1 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☐ 要（薬剤師）・不要
病床数	☐ 要（300 床以上）・不要
看護配置	☐ 要（ 10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☐ 要（外科または内科の医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☐ 要・不要
院内検査(24時間実施体制)	☐ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☐ 不要
倫理委員会による審査体制	該当無し
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	なし
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は ）症例までは、毎月報告）・ ☐ 不要

その他（上記以外の要件）	免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う有害事象が発生した際に対応できる体制が整備されている
--------------	--

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。