

## 切除不能局所進行(Ⅲ期)非小細胞肺癌に対する化学放射線療法 完遂直後のデュルバルマブ(MEDI4736)維持療法の第Ⅱ相試験

A phase II study of durvalumab (MEDI4736) immediately after  
completion of chemoradiotherapy  
略称: DATE study

TORG1937  
実施計画書

研究代表医師: 久保田 馨  
日本医科大学付属病院 呼吸器内科  
連絡先: 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5  
電話: 03-3822-2131 FAX: 03-5685-3075  
E-mail: kkubota@nms.ac.jp

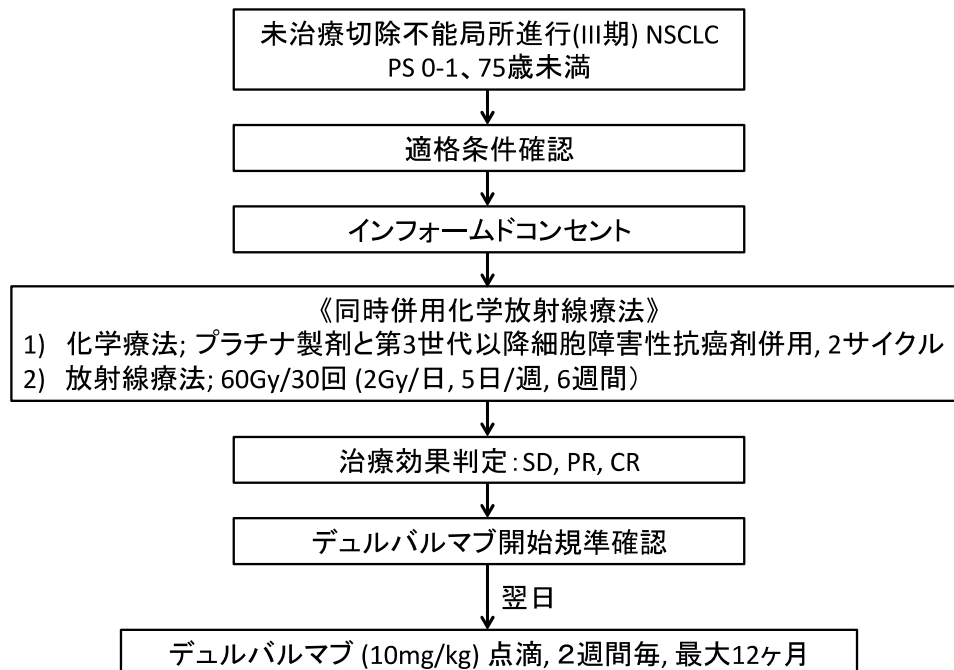
研究事務局: 中道 真仁  
日本医科大学付属病院 呼吸器内科  
連絡先: 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5  
電話: 03-3822-2131 FAX: 03-5685-3075  
E-mail: snakamichi@nms.ac.jp

グループ代表者: 岡本浩明  
特定非営利活動法人 胸部腫瘍臨床研究機構 (TORG) 理事長

2019年9月2日 CRB承認 Ver1.01  
2019年12月2日 CRB承認 Ver1.10  
2020年7月6日 CRB承認 Ver1.20  
2021年12月6日 CRB承認 Ver1.30

## 0 概要

### 0.1 シェーマ



### 0.2 目的

切除不能局所進行(III期)非小細胞肺癌に対する化学放射線療法完遂翌日から開始するデュルバルマブ維持療法の有効性・安全性を検討することを目的とする。

Primary endpoint:

- ・ 1年無増悪生存割合 (登録時点からの)

Secondary endpoints:

- ・ 安全性
- ・ 奏効割合
- ・ 1年無増悪生存割合 (デュルバルマブ維持療法開始時点からの)
- ・ 無増悪生存期間、2年無増悪生存割合、全生存期間、1/2年生存割合 (登録時点からとデュルバルマブ維持療法開始時点からの両方)

Exploratory endpoint:

- ・ PD-L1のpost hoc発現解析(特に1%未満のPD-L1陽性腫瘍細胞を有する患者における)による有効性の探索的検討(PD-L1発現解析結果が全症例の60%以上集積された場合に解析する)

### 0.3 対象

以下の適格規準をすべて満たし、4.2.の除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例(最大の解析対象)とする。

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌(小細胞癌を含む場合は不可)と診断されている。
- 2) 前治療(試験開胸は除く)のない、肺癌取り扱い規約(第8版)において臨床病期III期(IIIA、IIIB、IIIC)の非小細胞肺癌である。
- 3) RECIST v1.1に基づく測定可能病変を有する患者。
- 4) 外科的切除の適応でないと判断された患者。
- 5) 他のがん腫に対する治療も含めて化学療法(分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を含む)、胸部放射線治療、いずれの既往もない。ただし、他のがん種に対する術後補助化学療法としての経口抗がん薬治療、手術、内視鏡的粘膜切除術(ESD、EMR)、ホルモン療法、脳と胸部以外の部位に対する放射線療法の既往は許容する。

- 6) 根治的化学放射線同時併用療法が可能である。(三次元治療計画により  $V20_{Gy} \leq 35\%$  であること。)
- 7) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満。
- 8) ECOG PS 0-1。
- 9) 主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎)に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下を満たす(登録前 14 日以内の最新検査値 同一曜日は可)。
  - ・ 好中球数  $\geq 1,500/mm^3$
  - ・ ヘモグロビン  $\geq 9.0g/dl$
  - ・ 血小板数  $\geq 100,000/mm^3$
  - ・ AST、ALT  $\leq 100IU/L$
  - ・ 総ビリルビン  $\leq 1.5mg/dL$
  - ・ 血清クレアチニン  $\leq 1.5mg/dl$
  - ・  $SpO_2 \geq 92\%$  または  $PaO_2 \geq 70torr$  (room air)
- 10) 登録日から 12 週以上の生存が可能と判断されている。
- 11) 閉経後であることが確認できる、又は閉経前の女性で、尿又は血清での妊娠検査が陰性である。12 ヶ月間にわたって無月経であり、閉経以外の医学的要因が認められない女性を閉経後とみなす。以下の年齢ごとの要件が適応される。
  - ・ 年齢 50 歳未満の女性の場合、外因性ホルモン治療の中止後 12 ヶ月以上にわたり無月経であり、かつ黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンの濃度が各実施医療機関における閉経後濃度の範囲にある場合に閉経後であるとみなす。
  - ・ 年齢 50 歳以上の女性の場合、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヶ月以上にわたり無月経である、放射線誘発卵巣摘除状態で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、化学療法誘発閉経で最後の月経からの期間が 1 年を超えている、または避妊手術(両側卵巣摘出または子宮全摘出)を受けている場合に閉経後であるとみなす
- 12) 追跡期間を含めた試験期間中、プロトコールに従い規定の治療、診察、検査を受けることを了承している。
- 13) 本試験登録前に、試験内容の十分な説明がおこなわれた後、患者本人から文書による同意が得られている。

#### 0.4 治療

治療前腫瘍組織を用いて行う PD-L1 発現検査結果とは無関係に (PD-L1 発現検査結果を待たなくても良い)、登録後 14 日以内に下記の治療を開始する。

##### 0.4.1. 同時化学放射線療法

プラチナ製剤と第 3 世代抗癌薬の化学療法 2 サイクルを放射線療法と同時に開始する。

##### [A] 化学療法

プラチナ製剤はシスプラチンまたはカルボプラチンを選択し、第 3 世代抗癌薬は、S-1 (テガフル/ギメラシル/オテラシル)、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセルのうちの 1 つを選択し、下記の 5 つのレジメンのいずれかを選択する。1), 2), 3), 4) のレジメンは 3-4 週毎に 2 コース施行、5) のレジメンは 3 週毎に 2 コース施行とする。点滴時間・輸液量等は各施設のレジメンに準じる。

- 1) CDDP ( $60mg/m^2$ ) 点滴静注 day1 + S-1\* ( $80mg/m^2$ ) 内服 day1-14, 3-4 週毎, 2 コース
- 2) CDDP ( $80mg/m^2$ ) 点滴静注 day1 + VNR ( $20mg/m^2$ ) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 3) CDDP ( $40mg/m^2$ ) 点滴静注 day1, 8 + DTX ( $40mg/m^2$ ) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 4) CDDP ( $80mg/m^2$ ) 点滴静注 day1 + DTX ( $50mg/m^2$ ) 点滴静注 day1, 3-4 週毎, 2 コース
- 5) CBDCA (AUC\*\* 2) 点滴静注 day1, 8, 15 + PTX ( $40 mg/m^2$ ) 点滴静注 day 1, 8, 15, 3 週毎, 2 コース

\*BSA  $< 1.25m^2$ ;  $80mg/day$ ,  $1.25m^2 \leq BSA < 1.5m^2$ ;  $100mg/day$ ,  $BSA \geq 1.5m^2$ ;  $120mg/day$ , 朝夕食後分割内服。

\*\*AUC (mg/mL · min); 血中濃度曲線下面積

## [B] 放射線療法

根治的胸部放射線：60Gy/30回分割照射、週5回（休祝日除く）、6週間

## 0.4.2. デュルバルマブ維持療法

同時併用化学放射線療法における放射線治療終了日の翌日（可能な限り翌日に投与、最大5日後まで許容する）から、デュルバルマブ維持療法（10mg/kg、2週間毎）を開始（投与期間は最大12ヵ月）する。

## 0.5 目標症例数と試験期間

目標録症例数：47例

登録期間：1.5年（2020年1月1日～2021年6月30日）

観察期間：最終症例登録後から2年

総試験期間：3.5年（2020年1月1日～2023年6月30日）

## 目次

0	概要	2
0.1	シエーマ	2
0.2	目的	2
0.3	対象	2
0.4	治療	3
0.5	目標症例数と試験期間	4
1	目的	7
2	背景と研究計画の根拠	7
2.1	疾患の背景	7
2.2	未治療 III 期 NSCLC に対する標準治療	7
2.3	試験治療の根拠	8
2.4	本試験の治療レジメン	9
2.5	薬剤	9
2.6	試験デザイン	13
2.7	試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約	14
2.8	本試験の意義	14
3	本試験で用いる規準や定義	14
3.1	病期分類規準	14
3.2	腫瘍縮小効果判定規準	14
3.3	Performance Status (ECOG 分類)	14
3.4	有害事象の定義	14
4	患者選択規準	15
4.1	適格規準	15
4.2	除外規準	16
5	施設登録及び症例登録	17
5.1	施設登録	17
5.2	症例登録	17
5.3	注意事項	17
5.4	登録/データセンター	17

6	治療計画と治療変更規準.....	18
6.1	プロトコール治療 .....	18
6.2	治療変更規準に関する用語の定義.....	18
6.3	化学療法 .....	18
6.4	胸部放射線療法.....	21
6.5	デュルバルマブ維持療法 .....	24
6.6	プロトコール治療中止・完了規準.....	24
6.7	併用療法・支持療法 .....	25
6.8	後治療 .....	25
7	予期される有害反応 .....	25
7.1	有害反応の評価.....	25
7.2	薬剤で予期される有害反応.....	26
7.3	化学放射線療法で予期される有害反応 .....	26
7.4	デュルバルマブ維持療法で予期される有害反応 .....	26
8	評価項目・臨床検査・評価スケジュール .....	27
8.1	治療前の評価・検査項目 .....	27
8.2	治療期間中の評価・検査項目 .....	27
8.3	治療完遂または中止時と以降の検査と評価.....	30
8.4	スタディカレンダー .....	30
9	データ収集と保管 .....	30
9.1	記録用紙 (CRF) .....	30
10	有害事象の報告 .....	31
10.1	予測される有害事象 .....	31
10.2	報告義務のある有害事象.....	31
10.3	Hy <sup>'</sup> s Law に定義される肝機能数値の異常.....	31
11	効果判定とエンドポイントの定義.....	31
11.1	効果判定 .....	31
11.2	解析対象集団の定義 .....	31
11.3	エンドポイントの定義.....	32
12	統計的事項.....	33
12.1	主たる解析と判断規準.....	33
12.2	予定登録数・登録期間・追跡期間 .....	33
12.3	Secondary endpoints の解析.....	33
12.4	中間解析 .....	34
12.5	主要評価項目の最終解析.....	34
12.6	副次評価項目の最終解析.....	34
12.7	欠落、不採用及び異常データの取扱い手順 .....	34
12.8	統計解析計画の変更 .....	34
13	認定臨床研究審査委員会 (CRB) への申請 .....	34
14	倫理的事項.....	34
14.1	個人情報保護 .....	34
14.2	インフォームド・コンセント.....	35
14.3	説明文書の内容 .....	35
14.4	患者およびその関係者からの相談等への対応.....	36
14.5	データの二次利用について .....	36
14.6	患者の健康被害に対する責任および補償.....	36

15 不適合の管理 .....	36
15.1 不適合 .....	36
15.2 重大な不適合 .....	36
16 記録の保存.....	37
17 試験実施に関する変更、中止ならびに終了 .....	37
17.1 プロトコル内容の変更について.....	37
17.2 メモランダム .....	38
17.3 プロトコルからの逸脱等 .....	38
17.4 試験実施中止および中断 .....	38
18 モニタリングと監査.....	38
18.1 定期モニタリング.....	38
18.2 監査 .....	40
19 研究組織 .....	40
19.1 本試験の主たる研究資金源 .....	40
19.2 研究グループ.....	40
19.3 研究代表医師.....	40
19.4 研究事務局 .....	41
19.5 試験参加施設.....	41
19.6 効果・安全性評価委員会.....	41
19.7 登録・CRF 送付、SAE 報告先.....	41
19.8 中央画像判定業務支援 .....	41
19.9 統計解析責任者 .....	41
19.10 TORG 監査責任者 .....	41
19.11 調整管理実務担当者 .....	41
19.12 プロトコル作成者.....	41
20 研究結果の発表と研究の終了 .....	42
20.1 論文および学会発表 .....	42
20.2 総括報告書.....	42
21 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項.....	42
22 知的財産について .....	42
23 研究の登録.....	42
24 参考文献 .....	42
実施計画書改訂履歴 .....	44
別紙 .....	44
付表：略語集 .....	45

## 1 目的

切除不能局所進行(III 期)非小細胞肺癌に対する化学放射線療法完遂翌日(最大 5 日後まで許容)から開始するデュルバルマブ維持療法の有効性・安全性を検討することを目的とする。

### Primary endpoint;

- ・ 1 年無増悪生存割合(登録時点からの)

### Secondary endpoints;

- ・ 安全性
- ・ 奏効割合
- ・ 1 年無増悪生存割合(デュルバルマブ維持療法開始時点からの)
- ・ 無増悪生存期間、2 年無増悪生存割合、全生存期間、1/2 年生存割合(登録時点からとデュルバルマブ維持療法開始時点からの両方)

### Exploratory endpoint;

- ・ PD-L1 の post hoc 発現解析(特に 1%未満の PD-L1 陽性腫瘍細胞を有する患者における)による有効性の探索的検討(PD-L1 発現解析結果が全症例の 60%以上集積された場合に解析する)

## 2 背景と研究計画の根拠

### 2.1 疾患の背景

わが国の肺がん死亡数は 2017 年度には 74,120 人であり、全がん死亡の約 20%を占める。男性の死亡数は約 53,002 人、女性は約 21,118 人で、男性では第 1 位、女性では第 2 位である[1]。1995 年をピークに肺癌の年齢調整死亡率は減少傾向にあるものの、人口の高齢化に伴い、我が国では今後も肺癌死亡の増加が予測されている。非小細胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer: 以下 NSCLC)は、肺がんの約 85%を占め、肺がんに伴う症状を契機に発見された場合の多くは切除不能 III 期、IV 期の進行がんである。NSCLC のうち III 期 NSCLC は 25-30%を占める。全身状態良好(PS 0-1)の切除不能局所進行 NSCLC 患者に対しては、プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞障害性抗癌薬の同時併用による化学放射線療法が標準治療として推奨されている[2][3]が、5 年生存割合は 15-20%程度とされている。根治が期待できる集団であるものの、その割合は低く、新規治療法の開発が強く求められている。

### 2.2 未治療 III 期 NSCLC に対する標準治療

プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞障害性抗癌薬による化学療法(2 コース)との同時併用根治的放射線療法(通常分割照射、60Gy/30 回、6 週)後に病勢の進行がない場合にデュルバルマブによる維持療法(最大 12 ヶ月)を行う治療が現時点での標準療法である。

#### 2.2.1 化学療法レジメン

本邦において、マイトマイシン+ビンデシン+シスプラチン(MVP)療法とカルボプラチン+イリノテカン併用療法またはカルボプラチン(AUC 5, day 1)+パクリタキセル(200 mg/m<sup>2</sup>, day 1)(3 週毎、2 コース)(CP)併用療法の比較第 III 相試験が行われ[4]、OS では MVP 療法に対する CP 療法(CP 22.0 カ月 vs MVP 20.5 カ月、HR 0.876、p=0.876)の非劣性は証明されなかったものの、CP 療法の生存曲線は概ね重なっており、有害事象も軽度であることから、CP 療法は標準治療の 1 つとされた。シスプラチン(40mg/m<sup>2</sup>, day1, 8, 29, 36)+ドセタキセル(40mg/m<sup>2</sup>, day1, 8, 29, 36)(分割投与、2 コース)(DP)療法と MVP 療法のランダム化比較第 III 相試験[5]において、主要評価項目である 2 年生存割合において優越性が示された(DP 60.3% vs MVP 48.1%, p=0.044)が、全生存期間(OS)における優越性は示されなかった(DP 26.7 カ月 vs MVP 23.7 カ月, p> 0.05)。シスプラチン(60mg/m<sup>2</sup>, day1)+S-1(80mg/m<sup>2</sup>, day1-14)またはドセタキセル(50mg/m<sup>2</sup>, day1)(4 週毎、2 コース)+胸部放射線同時併用療法+地固め療法 2 コースのランダム化第 II 相試験である TORG1018 が施行され[6]、主要評価項目である 2 年生存割合はシスプラチン+S-1(SP)群で 79%(95%CI: 66~88%)、シスプラチン+ドセタキセル(DP)群では 69%(95%CI: 55~80%)であり、両群共に主要評価項目を達成した。OS 中央値は SP 群で 55.23 カ月(31.84-NR)、DP 群で 50.83 カ月(30.69-NR)と SP 群で良好であり、Grade3/4 の白血球/好中球減少、発熱性好中球減少症、肺臓炎等の有害事象についても SP 群では少なかった。シスプラチンと減量したビノレルビン(VNR)併用療法は日常診療として用いられているが、ランダム化比較第 III

相試験は行われていない。シスプラチン+ビノレルビン 2 コースを放射線治療 60Gy と同時併用し、計 4 コース行う第 I 相試験 [7] では、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup>, day1、ビノレルビン 20 mg/m<sup>2</sup>, day1, 8 が推奨用量とされ、同レジメンでの 73 例の後ろ向き検討において、奏効割合 93%、MST 21 カ月、3 年生存割合 33% の良好な成績が報告されている [8]。

海外においては、CP 療法に対する CDDP+ETP 併用 (PE) 療法のランダム化比較第 III 相試験 [9] において、主要評価項目である生存期間で PE 療法の優越性は証明できなかった (PE 23.3 カ月 vs. CP 20.7 カ月, HR 0.76, 95%CI : 0.55-1.05, P=0.095)。非扁平上皮癌を対象とした PE 療法に対する CDDP+PEM 併用 (PP) 療法のランダム化比較第 III 相試験 [10] において、OS では PP 療法は PE 療法に対する優越性を示せなかったが (PE 26.8 カ月 vs PP 25.0 カ月, HR 0.98, 95%CI : 0.79-1.20, P=0.831)、骨髄抑制は PE 療法に比較し軽度であった。これらの試験には日本人は含まれていないため、日本人の安全性・有効性のデータは十分ではない。海外では PE 療法は標準療法の一つであるが、PE 療法は本邦では保険適応外である。

以上の結果から、最善のレジメンは明確には決定されていないものの、プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞障害性抗癌薬との併用が推奨されている。

### 2.2.2 放射線療法

本邦で行われた第 3 世代以降の殺細胞性抗癌薬を併用した化学放射線療法に関する比較第 III 相試験で用いられた放射線治療は 1 回 2Gy で週 5 回、計 30 回、総線量 60Gy であり [4] [5]、また過分割照射の有用性は証明されていないこと [11]、さらに高線量照射は安全性の観点から勧められないため [12]、通常分割照射で 60Gy/30 回、6 週が推奨されている。

また、化学放射線療法では、V20 が 25~30% 以下で放射線肺臓炎の発症リスクが低いと報告されている [13] が、根治目的の同時化学放射線療法では、軽症の放射線肺臓炎は許容し重症肺臓炎の発症を軽減するために V20<sub>Gy</sub> ≤ 35% を目標とすることが多い。リスク評価目的として、放射線食道炎と関連する食道パラメーター [14] [15]、心毒性と関連する心臓パラメーター [16] が報告されており、放射線治療計画には CT シミュレーションによる 3 次元治療計画を行うことが推奨されている。欧米では強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) が施行されており、米国 (RTOG0617) での副次解析において、IMRT 治療症例で 3 次元放射線治療 (3DCRT) よりも放射線肺臓炎の発症率が低下したと報告されている [17]。

### 2.2.3 維持療法

同時化学放射線療法後に病勢がコントロールされている III 期 NSCLC を対象としたデュルバルマブによる維持療法とプラセボをと比較した第 III 相試験 (PACIFIC) の結果が報告され、デュルバルマブ群の PFS と OS の有意な延長を認めた [18] [19]。2 サイクル以上のプラチナ製剤併用化学療法と同時併用根治的放射線療法 (54Gy~66Gy) 後に病勢の進行が認められない Stage III の NSCLC 患者を対象とし、デュルバルマブ (10mg/kg 点滴、2 週毎) 群とプラセボ群に 2:1 でランダムに割り付けを行い、同時併用化学放射線療法終了後 42 日以内にいずれかの治療 (最大 12 カ月まで) を開始した。日本人 112 例を含む 713 例が登録 (デュルバルマブ群 473 例、プラセボ群 236 例) され、主要評価項目の PFS 中央値は、HR 0.51 (17.2 ヶ月 vs 5.6 ヶ月、95% CI, 0.41 to 0.63; p<0.001)、OS 中央値は HR 0.68 (未到達 vs 28.7 ヶ月、99.73% CI, 0.47 to 0.997; p=0.0025) であり、デュルバルマブ群でいずれも有意に延長した。安全性については、Grade 3/4 の発現割合は、デュルバルマブ群で 29.9%、プラセボ群で 26.1% と大きな差はなく、重篤な有害事象は 28.6%、22.6%、有害事象に関連する死亡は 4.4%、5.6% に認められた。Grade 3/4 の肺臓炎の発現はそれぞれ 3.4%、2.6% (日本人では 5.6%、2.5%)、Grade 3/4 の免疫関連有害事象の発現は 3.4%、2.6% に認められた [20]。デュルバルマブ群で有害事象がわずかに増加しているものの重度の有害事象については両群で大きな差はなく、維持治療を 12 カ月施行する治療が標準治療と考えられている。

以上より、同時併用化学放射線療法後に病勢の進行がない場合にデュルバルマブによる維持療法を行う治療が現時点での標準療法である。

## 2.3 試験治療の根拠

PACIFIC 試験においては、放射線治療完遂後 42 日以内のデュルバルマブ開始が規定されていたが、デュルバルマブ開始の最良の時期を検討した試験は現時点で報告されていない。

Dovedi SJ らは、結腸癌セルラインを移植したマウスにおいて放射線療法と早期 PD-L1 抗体投与の併用治療での生存期間の延長を報告した [21]。放射線治療単独、PD-L1 抗体を放射線療法 1

日目（スケジュール A）、放射線療法 5 日目（スケジュール B）、放射線療法終了から 7 日後（スケジュール C）のいずれかから開始し、比較検討したところ、スケジュール A と B では放射線療法単独と比較して生存期間を延長したが、スケジュール C は放射線療法単独と比較して生存期間の延長は見られなかった。

また、PACIFIC 試験のサブグループ解析においても、放射線照射完遂後のデュルバルマブ開始が 14 日以内であった場合は、PFS・OS 共にデュルバルマブ維持療法群で良好な結果であった（PFS; HR 0.39 (0.26-0.58), OS; HR 0.42 (0.27-0.67) [22]）。

以上より、未治療局所進行 III 期 NSCLC に対して、化学放射線療法完遂翌日から開始するデュルバルマブ維持療法の第 II 相試験は非常に有望な治療法であると考えられる。III 期 NSCLC は根治が期待できる集団であるため、根治性を高める治療の開発の意義は極めて大きいと考えられる。

## 2.4 本試験の治療レジメン

治療前腫瘍組織を用いて行う PD-L1 発現検査結果とは無関係に（PD-L1 発現検査結果を待たなくても良い）、登録後 14 日以内に下記の治療を開始する。

### 2.4.1 同時化学放射線療法

プラチナ製剤と第 3 世代抗癌薬の化学療法 2 サイクルを放射線療法と同時に開始する。

#### [A] 化学療法

プラチナ製剤はシスプラチンまたはカルボプラチンを選択し、第 3 世代抗癌薬は、S-1（テガフルール/ギメラシル/オテラシル）、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセルのうちの 1 つを選択し、下記の 5 つのレジメンのいずれかを選択する。1), 2), 3), 4) のレジメンは 3-4 週毎に 2 コース施行、5) のレジメンは 3 週毎に 2 コース施行とする。点滴時間・輸液量等は各施設のレジメンに準じる。

- 1) CDDP (60mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + S-1\* (80mg/m<sup>2</sup>) 内服 day1-14, 3-4 週毎, 2 コース
- 2) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + VNR (20mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 3) CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8 + DTX (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 4) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + DTX (50mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 3-4 週毎, 2 コース
- 5) CBDCA (AUC\*\* 2) 点滴静注 day1, 8, 15 + PTX (40 mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day 1, 8, 15, 3 週毎, 2 コース

\*BSA<1.25m<sup>2</sup>; 80mg/day, 1.25m<sup>2</sup>≤BSA<1.5m<sup>2</sup>; 100mg/day, BSA≥1.5m<sup>2</sup>; 120mg/day, 朝夕食後分割内服。

\*\*AUC (mg/mL・min): 血中濃度曲線下面積

#### [B] 放射線療法

根治的胸部放射線：60Gy/30 回分割照射、週 5 回（休祝日除く）、6 週間

### 2.4.2 デュルバルマブ維持療法

同時併用化学放射線療法における放射線治療終了日の翌日（最大 5 日後まで許容する）から、デュルバルマブ維持療法（10mg/kg、2 週間毎）を開始（投与期間は最大 12 カ月間）する。

## 2.5 薬剤

各医薬品の詳細については、添付文書情報[23]を参照する。

### 2.5.1 免疫チェックポイント阻害薬

#### ・デュルバルマブ

ヒト型 IgG1 抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体であり、免疫チェックポイント阻害薬の一つである。2.2.3. で述べた通り、切除不能 III 期 NSCLC の化学放射線療法完遂後の維持療法において欠かせない重要な薬剤であるが、一方で特有の有害事象（下垂体機能・甲状腺機能低下などの内分泌系の障害や、下痢や腸炎などの消化器系の障害、間質性肺炎など）に注意と長期の観察による最適な対処法の検討が必要とされる。

承認効能：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法

用法・用量：通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2

週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

## 2.5.2 化学療法薬剤

### 1) シスプラチン

重金属プラチナの錯イオン体であり、二本鎖 DNA を cross link することにより、抗腫瘍効果を示す。放射線治療や種々の薬剤との相乗効果が示されていること、単独での骨髄毒性が少ないことから肺癌治療の中心的薬剤の一つである。注射薬であり、嘔気・嘔吐、腎毒性、神経毒性がある。腎毒性防止のため、投与前後に十分な輸液を必要とするが、近年 Mg の予防投与や経口輸液の使用により、汎用性が向上してきた。

承認効能： 辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

用法・用量： 辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により C 法を選択する。

卵巣癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法、C 法を選択する。

頭頸部癌には、D 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により B 法を選択する。

非小細胞肺癌には、E 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により F 法を選択する。

食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。

子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。

神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E 法を選択する。

骨肉腫には、G 法を選択する。

胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F 法を選択する。

悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H 法を選択する。

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I 法を選択する。

A 法： シスプラチンとして  $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

B 法： シスプラチンとして  $50\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

C 法： シスプラチンとして  $25\sim 35\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

D 法： シスプラチンとして  $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

E 法： シスプラチンとして  $70\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

F 法： シスプラチンとして  $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

G 法： シスプラチンとして  $100\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G 法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。

H 法： シスプラチンとして  $75\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1 日 1 回投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。

### 2) カルボプラチン

シスプラチンの抗腫瘍活性を弱めることなく、かつ副作用を軽減することを目的に合成された白金含有化合物であり、シスプラチンと同様の重金属のアルキル化作用機序をもつ。注射薬であり、シスプラチンと比較して、悪心、神経毒性、聴器毒性、腎毒性が少ない。骨髄毒性では血小板減少が多い。投与量の決定には Carvert の式 ( $\text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$ ) が用いられる。

承認効能：頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

用法・用量：1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌の場合

通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し，少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。

2. 乳癌の場合

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，患者の状態により適宜減ずる。

3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして635mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

また，1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して，投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして560mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

ただし，36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時，投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，30分以上かけて点滴静注する。

### 3) パクリタキセル

微小管に結合して安定化させ脱重合を阻害することで，腫瘍細胞の分裂を阻害する。パクリタキセルはチューブリンの2つのサブユニット（ $\alpha$ と $\beta$ ）のうち $\beta$ サブユニットに結合する。主な毒性は，骨髄毒性，末梢神経障害である。本剤の希釈液は，過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため，本剤投与時には，0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する。本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため，アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため，本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断する。

承認効能：卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）

用法・用量：非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

胃癌にはA法又はE法を使用する。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫には

B法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

#### 4) S-1

S-1は、テガフル、ギメラシルおよびオテラシルカリウムの三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でテガフルから徐々に変換される5-FUに基づいている。ギメラシルは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPD（dihydropyrimidine dehydrogenase）を選択的に拮抗阻害することによって5-FU濃度を上げる。またオテラシルカリウムは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果S-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

承認効能：胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌  
用法・用量：通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量（テガフル相当量）
1.25m <sup>2</sup> 未満	40mg/回
1.25m <sup>2</sup> 以上～1.5m <sup>2</sup> 未満	50mg/回
1.5m <sup>2</sup> 以上	60mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

#### 5) ビノレルビン

微小管を形成するチューブリンは重合と脱重合の動的平衡状態にある。ビノレルビンを含むビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬はチューブリンと結合することによって重合を阻害し微小管の動的平衡状態を阻害する。微小管は細胞分裂以外に神経細胞の軸索輸送における細胞内物質輸送も担っているため、タキサン系抗悪性腫瘍薬（ドセタキセル、パクリタキセル）を含めた微小管阻害薬においては神経毒性が特徴的にみられる。またビノレルビンによる血管炎にも注意が必要である。

承認効能：非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌

用法・用量：非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはビノレルビンとして1回20～25mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m<sup>2</sup>とする。

手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはビノレルビンとして1回 25mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。  
 なお、年齢、症状により適宜減量する。

6) ドセタキセル

チューブリン重合の安定化により抗腫瘍効果を示す。主な毒性は、好中球減少、脱毛、食欲不振である。

承認効能、用法、用量：

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m <sup>2</sup> とする。
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m <sup>2</sup> とする。
食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間以上かけて3~4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

2.6 試験デザイン

本試験は、切除不能局所進行(III期)NSCLCに対する化学放射線療法完遂直後のデュルバルマブ維持療法の有効性・安全性を検討する試験である。

2.6.1 エンドポイントの設定根拠

- 1) 1年無増悪生存割合： 前述のPACIFIC試験においては、全生存期間の代替エンドポイントとして、無増悪生存期間を主要評価項目としているが、副次評価項目として1年無増悪生存割合も設定されていた。本試験の対象においてヒストリカルコントロールと比較可能なエンドポイントとして適当であるため、本試験の主要評価項目として1年無増悪生存割合を設定した。
- 2) 全生存期間： 非小細胞肺癌の治療目的は生存期間の延長であり、副次評価項目として全生存期間は必要である。
- 3) 無増悪生存期間： 本試験のプロトコール治療による病勢コントロールを評価するために必要である。
- 4) 安全性： III期非小細胞肺癌に対する化学放射線同時併用療法後のデュルバルマブ維持療法の前向き研究はPACIFIC試験のみである。化学放射線療法完遂後、14日以内と以後にデュルバルマブを開始したサブグループ解析が行われているものの、前向き試験での安全性の評価は必要である。
- 5) PD-L1発現のpost hoc解析： PACIFIC試験の結果において、PD-L1が1%以上の303人の患者のサブグループ解析ではPFS、OS共にデュルバルマブ群で有意に良好であったが、PD-L1が1%未満の148人の患者では、PFSはデュルバルマブ群で良好であったものの、OSはデュルバルマブ群でむしろ不良な傾向が見られたため、PD-L1発現のpost hoc解析(特に1%未満のPD-L1陽性腫瘍細胞を有する患者における)による有効性の探索的検討を行う。

2.6.2 臨床的仮説と症例数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、「プラチナ製剤と第3世代以降の細胞障害性抗癌薬による化学療法と同時併用放射線治療後に病勢の進行がない場合に、放射線治療終了日の翌日からデュルバルマブ維持療法12ヵ月を行う試験治療は、PD-L1発現に関わらず、PACIFIC試験におけるデュルバルマブ群と比較して有効性で同等以上かつ安全性プロファイルがほぼ同等である。」である。

PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群で、ランダム化から 12 カ月時点での PFS 割合は 55.9% であった。本試験においては、登録時からデュルバルマブ維持療法開始までの期間 (2 ヶ月) を考慮すると、PFS 割合の閾値は 50% と想定される。本試験において PFS 割合の期待値を 63% と仮定し、SWOG の統計ツール [24] で片側有意水準  $\alpha=20\%$ 、検出力 80% ( $\beta=20\%$ )、症例登録期間 1.5 年、追跡期間 2 年の条件で必要患者数を求めると 42 例が必要となる。III 期 NSCLC 患者を対象とした化学放射線療法において CDDP + S-1 と CDDP + DTX とのランダム化第 II 相臨床試験 TORG 1018 の結果では、全登録 110 例中、治療開始前に 4 例が除外され、治療開始した 106 例のうち 5 例が PD であった。放射線肺臓炎は、通常最終放射線照射の 1~2 カ月後に現れるため、本試験でのデュルバルマブ維持療法の開始時に放射線肺臓炎は影響を及ぼさないと考える。以上より、本試験の化学放射線療法後のデュルバルマブ維持療法の開始は、登録患者の約 10% において困難と推定されるため、47 例が登録されれば、42 例がデュルバルマブの維持療法を開始可能であると考えられる。症例集積については、患者適格規準が本試験と類似した TORG1018 試験において、年間で 34 例が登録されており、1.5 年で 47 例を登録することは可能と考える。また、PD-L1 が 1%未満の患者は PACIFIC 試験では 24.8% (148/595 例) であり、本試験では約 12 人の患者登録が見込まれる。生存割合は Kaplan-Meier 法を用いて算出する。12 ヶ月 PFS 割合が 42 例中 25 例以上であれば、主要評価項目を満たす。

## 2.7 試験参加者に予想される利益と危険 (不利益) の要約

### 2.7.1 予想される利益

PACIFIC 試験のサブグループ解析では、デュルバルマブ維持療法を化学放射線療法後 14 日以内に開始した場合、PFS、OS が良好な傾向であったため、未治療切除不能局所進行 III 期 NSCLC に対して、プラチナダブレット同時併用化学放射線療法完遂翌日にデュルバルマブ維持療法を開始することにより、さらに有効性が高まることが期待される。

### 2.7.2 予想される危険と不利益

本試験の化学放射線療法の部分においては、過去の第 III 相試験結果と同等の副作用が出現することが推測される。また、本試験と同様にデュルバルマブ維持療法を早期に開始した (14 日以内) 場合の PACIFIC 試験でのサブグループ解析が行われており、14 日以降に開始した場合と比較して PFS、OS とも良好な結果かつほぼ同等の有害事象であることが報告されており、本試験も同等の副作用が出現すると考えられる。

## 2.8 本試験の意義

PACIFIC 試験のサブグループ解析では、デュルバルマブ維持療法を化学放射線療法後 14 日以内に開始した場合、PFS、OS が良好な傾向であり、有害事象も同等であった。この結果から、未治療切除不能局所進行 III 期 NSCLC に対して、プラチナダブレット同時併用化学放射線療法完遂翌日からデュルバルマブ維持療法を開始する本第 II 相試験は有望な治療法であると考えられる。III 期 NSCLC は根治が期待できる集団であるため、根治性を高める治療の開発の意義は極めて大きい。

## 3 本試験で用いる規準や定義

本試験で用いる規準および定義は以下に基づく。付録 A を参照のこと。

### 3.1 病期分類規準

肺癌取り扱い規約【改訂第 8 版】 [25] を用いる。

### 3.2 腫瘍縮小効果判定規準

効果判定において、RECIST ガイドライン (version 1.1) 日本語訳 JCOG 版 ver1.0 [26] を用いる。詳細は効果判定の項を参照とする。

### 3.3. Performance Status (ECOG 分類)

ECOG 分類規準 [27] を用いる。

### 3.4 有害事象の定義

Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版 [28] を参照する。

### 3.4.1. 有害事象の定義

有害事象とは、本試験の薬剤が1度でも投与された症例に対して、治療薬との因果関係に関わらず、登録後、プロトコール治療開始前またはプロトコール治療中または最終治療日後90日以内に生じた好ましくない全ての医療上の事象、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す（評価対象の悪性腫瘍の進行は除く）。なお、好ましくない医療上の事象とは、症状、徴候または検査異常値を指す。

#### 1) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象（SAE）とは、本試験の薬剤が1度でも投与された症例に対して、登録後、プロトコール治療開始前またはプロトコール治療中または最終治療日後90日以内に生じた有害事象で、下記の規準（1つ又は複数）に該当するものとする。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながる恐れのある疾病等
- (3) 治療のために医療機関への入院又は入院加療期間の延長が必要とされる疾病等
- (4) 障害
- (5) 障害につながる恐れのある疾病等
- (6) (1)～(5)に準じて重篤である疾病等
- (7) 後世代における先天性の疾病または異常

重篤な有害事象の定義についての詳細は、別紙3の1.2.を参照する。

#### 2) 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象（AESI）は、科学的及び医学的な観点から注目すべき事象であり、慎重なモニタリングが求められるものとする。AESIには重篤のものもあれば、非重篤のものもある。AESIが発現した場合、CRFにおいて追加的な臨床情報を収集することがある。

- ・ 下痢／大腸炎及び腸管穿孔
- ・ 肺臓炎
- ・ 肝炎／トランスアミナーゼ増加
- ・ 内分泌障害（すなわち、下垂体炎／下垂体機能低下症、副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び1型糖尿病）
- ・ 発疹／皮膚炎
- ・ 腎炎／血中クレアチニン増加
- ・ 膵炎／血清リパーゼ及びアミラーゼ増加
- ・ 心筋炎
- ・ 筋炎／多発性筋炎
- ・ ニューロパチー／神経筋毒性（ギラン・バレー症候群及び重症筋無力症等）
- ・ 免疫介在性の原因が考えられるその他の稀な／低頻度の炎症性反応。例えば心膜炎、サルコイドーシス、ぶどう膜炎及び目に関連したその他の事象、並びに皮膚、血液、及びリウマチに関連した事象があるが、これらに限定しない。

薬理的に別の原因が基礎にある注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応も AESI である。

## 4 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、4.2.の除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例（最大の解析対象）とする。

### 4.1 適格規準

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌（小細胞癌を含む場合は不可）と診断されている。
- 2) 前治療（試験開胸は除く）のない、肺癌取り扱い規約（第8版）において臨床病期 III 期（IIIA、IIIB、IIIC）の非小細胞肺癌である。
- 3) RECIST v1.1に基づく測定可能病変を有する患者。
- 4) 外科的切除の適応でないと判断された患者。
- 5) 他のがん腫に対する治療も含めて化学療法（分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬を

む)、胸部放射線治療、いずれの既往もない。ただし、他のがん種に対する術後補助化学療法としての経口抗がん薬治療、手術、内視鏡的粘膜切除術 (ESD、EMR)、ホルモン療法、脳と胸部以外の部位に対する放射線療法の既往は許容する。

- 6) 根治的放射線同時併用療法が可能である。(三次元治療計画により  $V20_{Gy} \leq 35\%$  であること。)
- 7) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満。
- 8) ECOG PS 0-1。
- 9) 主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎)に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下を満たす(登録前 14 日以内の最新検査値 同一曜日は可)。
  - ・ 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ・ ヘモグロビン  $\geq 9.0\text{g/dl}$
  - ・ 血小板数  $\geq 10,000/\text{mm}^3$
  - ・ AST、ALT  $\leq 100\text{IU/L}$
  - ・ 総ビリルビン  $\leq 1.5\text{mg/dL}$
  - ・ 血清クレアチニン  $\leq 1.5\text{mg/dl}$
  - ・  $\text{SpO}_2 \geq 92\%$  または  $\text{PaO}_2 \geq 70\text{torr}$  (room air)
- 10) 登録日から 12 週以上の生存が可能と判断されている。
- 11) 閉経後であることが確認できる、又は閉経前の女性で、尿又は血清での妊娠検査が陰性である。12 ヶ月間にわたって無月経であり、閉経以外の医学的要因が認められない女性を閉経後とみなす。以下の年齢ごとの要件が適応される。
  - ・ 年齢 50 歳未満の女性の場合、外因性ホルモン治療の中止後 12 ヶ月以上にわたり無月経であり、かつ黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンの濃度が各実施医療機関における閉経後濃度の範囲にある場合に閉経後であるとみなす。
  - ・ 年齢 50 歳以上の女性の場合、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 ヶ月以上にわたり無月経である、放射線誘発卵巣摘除状態で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、化学療法誘発閉経で最後の月経からの期間が 1 年を超えている、または避妊手術(両側卵巣摘出または子宮全摘出)を受けている場合に閉経後であるとみなす
- 12) 追跡期間を含めた試験期間中、プロトコールに従い規定の治療、診察、検査を受けることを了承している。
- 13) 本試験登録前に、試験内容の十分な説明がおこなわれた後、患者本人から文書による同意が得られている。

#### 4.2 除外規準

- 1) 大量輸液が困難な上大静脈症候群を有する患者。
- 2) 対側肺門リンパ節、癌性心膜炎、癌性胸膜炎、癌性リンパ管症が認められる患者。
- 3) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者。
- 4) 発症 5 年未満の重複癌を有する患者。
- 5) 登録前 28 日以内に臓器切除を伴う大手術を受けた患者(細胞診あるいは生検目的の手術、試験開胸手術、緩和目的での局所手術などは除く)。
- 6) 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者。
- 7) 同種臓器移植歴がある患者。
- 8) 現在または過去に、自己免疫疾患または炎症性疾患が確認された患者。
- 9) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与を受けている患者(ただし、コルチコステロイド薬の鼻腔内投与および吸入、プレドニン換算で  $10\text{mg/日}$  を超えない全身コルチコステロイド投与、CT スキャンにおける過敏症のための前投与などは許容される)。
- 10) 結核、B 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染等の活動性感染を有する患者(ただし、活動性とは、結核であれば臨床歴、理学的検査及び X 線画像所見、並びに実施医療機関の標準手順に従った結核検査等の臨床評価に基づいて判定し、B 型肝炎は HBV 表面抗原 (HBsAg) の検査結果が陽性、HIV 感染は HIV-1/HIV-2 抗体陽性と定義する。HBV の感染歴がある又は感染から回復した患者 (B 型肝炎コア抗体 [抗 HBe] 陽性かつ HBsAg 陰性と定義) は組入れ可とする)。
- 11) 以下の疾患を含むコントロール不良な併発疾患を有する患者(ただしこれらに限定されない): 進行中または活動性の感染症、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈、重篤な下痢を伴う消化性潰瘍疾患、治験の要件の遵守が制限されるか

患者からの同意取得ができなくなる精神疾患/社会的状況)。

- 12) Fridericia 式による心拍数補正 QT 間隔 (QTcF) 値が 470 ms を上回るなど、臨床的に重大な心電図異常が認められる患者 (短時間内に 12 誘導心電図測定を追加で 2 回実施し、上記所見を確定する)。
- 13) 試験期間中または試験終了後 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受ける意思のある患者。
- 14) 治療薬剤に対する重篤なアレルギーまたは過敏症の既往を有する患者。
- 15) 白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に対して医学的に禁忌である患者。
- 16) 临床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断された患者。
- 17) 妊娠中または授乳中の女性、または生殖能を有する男性または妊娠可能な女性で有効な避妊法を使用していない患者 (治療期間中および治療終了後少なくとも 90 日間に避妊する意思がない患者)。
- 18) 治療期間中および治療終了後少なくとも 90 日間に献血の意思のある患者。
- 19) 担当医師などが本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

## 5 施設登録及び症例登録

### 5.1. 施設登録

研究代表医師が、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(以下「jRCT」)への登録及び実施計画を厚生労働大臣へ届け出をした後、登録が可能となる。jRCT へ登録している医師のみが患者同意および登録が可能である為、変更がある場合は早急に TORG 事務局へ連絡をする。詳細については「特定臨床研究取り扱い規定」(別紙 2) を参照のこと。

### 5.2 症例登録

研究責任医師および研究分担医師 (以下、研究責任医師等) は、文書による対象患者からの同意を取得し、適格規準をすべて満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、「登録適格性確認書」(様式 1-1) に必要事項をすべて記入のうえ、データセンターに FAX で連絡する。データセンターで適格性が確認された後、登録番号が記載された「症例登録確認通知書」(様式 1-2) が発行され、研究責任医師等に FAX で送付される。この連絡をもって登録完了とする。登録番号を確認し、カルテに保管する。研究責任医師等は、登録日より 14 日以内に治療を開始する。

### 5.3. 注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- 3) 登録されると「症例登録確認通知書」がデータセンターから担当医に FAX 送付されるので保管すること。症例登録確認通知書の送付をもって登録完了とする。
- 4) 一度登録された患者は登録取り消し (データベースから抹消) はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報 (登録番号) を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

### 5.4. 登録/データセンター

5.4.1. 連絡先、受付時間等は以下のとおりである。

データセンター 胸部腫瘍臨床研究機構 TORG

受付時間：月～金、9～17 時 (祝祭日、年末年始 12/29～1/4 を除く)

受付時間以降の FAX について、登録手続きは翌日以降となる。

5.4.2. 患者選択規準に対する問い合わせ先は以下のとおりである。

研究事務局 / 研究代表医師

中道 真仁 / 久保田 馨

日本医科大学付属病院 呼吸器内科

連絡先：〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

TEL：03-3822-2131 (代表) FAX：03-5685-3075

E-mail：snakamichi@nms.ac.jp または kkubota@nms.ac.jp

## 6 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合「プロトコル逸脱」となるが医学的に妥当な場合は「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。内服薬は、保険診療で処方されるため、通常の薬剤と同様に引き渡し担当薬剤師より患者に提供される。研究責任医師等は、診察時に服薬状況を確認する。

### 6.1 プロトコル治療

登録 14 日以内にプロトコル治療を開始する。なんらかの理由で開始が 15 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。なお「治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

プロトコル治療とは、プラチナ製剤と第 3 世代抗癌薬の化学療法 2 サイクルを放射線療法と同時に開始し、同時併用化学放射線療法における 60Gy/30Fr の放射線治療終了日の翌日（可能な限り翌日に投与、最大 5 日後まで許容する）から、デュルバルマブ維持療法（10mg/kg、2 週間毎）を開始（投与期間は最大 12 ヶ月間）する治療である。

### 6.2 治療変更規準に関する用語の定義

本試験での薬剤治療変更規準に関する用語を以下に定義する。

- ① 中止：治療の一部または全部の終了。再開の可能性のないもの。
- ② 延期：投与開始を規定より遅らせること。
- ③ skip：予定されたコースの残りすべてまたは一部を投与せず、次のコースへ進むこと。

### 6.3 化学療法

#### 6.3.1 使用薬剤、用量、レジメン

プラチナ製剤はシスプラチンまたはカルボプラチンを選択し、第 3 世代抗癌薬は、S-1（テガフルル/ギメラシル/オテラシル）、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセルのうちの 1 つを選択し、下記の 5 つのレジメンのいずれかを選択する。1), 2), 3), 4) のレジメンは 3-4 週毎に 2 コース施行、5) のレジメンは 3 週毎に 2 コース施行とする。点滴時間・輸液量等は各施設のレジメンに準じる。

- 1) CDDP (60mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + S-1\* (80mg/m<sup>2</sup>) 内服 day1-14, 3-4 週毎, 2 コース
- 2) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + VNR (20mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 3) CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8 + DTX (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 8, 3-4 週毎, 2 コース
- 4) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + DTX (50mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 3-4 週毎, 2 コース
- 5) CBDCA (AUC\*\* 2) 点滴静注 day1, 8, 15 + PTX (40 mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day 1, 8, 15, 3 週毎, 2 コース

\*BSA<1.25m<sup>2</sup>; 80mg/day, 1.25m<sup>2</sup>≤BSA<1.5m<sup>2</sup>; 100mg/day, BSA≥1.5m<sup>2</sup>; 120mg/day, 朝夕食後分割内服。

\*\*AUC (mg/mL・min); 血中濃度曲線下面積

薬剤の投与量は、体表面積から計算された量を 1 mg 単位で切り捨てて決定する。なお、投与量の算出には、1 コース目投与前 14 日以内に測定した体重を使用する。

シスプラチンの投与については、日本肺癌学会のシスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き[29]に準ずるが、各施設の判断で補液量を調節することを許容する。また、悪心/嘔吐の予防の目的で、NK1 受容体拮抗薬（アプレピタント）、5-HT<sub>3</sub> 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[30]。

➤ **レジメン 1** : シスプラチン+S-1 (3-4 週毎、2 コース)

薬剤	用量	投与方法	投与日
シスプラチン	60mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1
S-1*	80mg/m <sup>2</sup>	内服 (分 2)	1-14

\*BSA<1.25m<sup>2</sup>; 80mg/day, 1.25m<sup>2</sup>≤BSA<1.5m<sup>2</sup>; 100mg/day, BSA≥1.5m<sup>2</sup>; 120mg/day, 朝夕食後分割内服。

➤ レジメン 2 : シスプラチン+ビノレルビン (3-4 週毎、2 コース)

薬剤	用量	投与方法	投与日
シスプラチン	80mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1
ビノレルビン	20mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1, 8

➤ レジメン 3 : シスプラチン+ドセタキセル (A) (3-4 週毎、2 コース)

薬剤	用量	投与方法	投与日
シスプラチン	40mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1, 8
ドセタキセル	40mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1, 8

➤ レジメン 4 : シスプラチン+ドセタキセル (B) (3-4 週毎、2 コース)

薬剤	用量	投与方法	投与日
シスプラチン	80mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1
ドセタキセル	50mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1

➤ レジメン 5 : カルボプラチン+パクリタキセル (3 週毎、2 コース)

薬剤	用量	投与方法	投与日
カルボプラチン*	AUC 2	点滴静注	1, 8, 15
パクリタキセル	40 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注	1, 8, 15

\*カルボプラチンの投与量は Calvert の式より算出する。

Calvert の式 : カルボプラチンの投与量 (mg/body) = AUC x [Ccr (mL/min) + 25]

GBDCA 最大投与量は 125ml/min を上限とした GFR 推定値に基づく。これを超える GFR 推定値は採用しないこと。AUC が 2 の場合、最大投与量は 2×150=300mg。

Cockcroft Gault 法 : Ccr (mL/min) = [(140-年齢) x (体重 (kg))] / (血清 Cre (mg/dL) x 72) (女性の場合は計算された Ccr に 0.85 を掛ける)

### 6.3.2 投与開始規準

コース開始当日もしくはその前日に以下の条件を全て満たすことを確認の上コースを開始する。ただし、1 コース目 day1 については登録前検査が day1 の 14 日以内であれば検査を必須としない。コース開始規準を満たさない場合は 1 コース開始を延期する。

1) 1、2 コース目 day1 の治療投与開始規準

PS	0-1
好中球数	≥1,500/mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥9.0g/dl
血小板数	≥100,000/mm <sup>3</sup>
AST、ALT	≤100IU/L
総ビリルビン	≤1.5mg/dL
血清クレアチニン	≤1.5mg/dl
肺臓炎	Grade0
非血液毒生 (低 Na 血症、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、高血糖は除く)	≤Grade2

2 コース目投与予定日の 4 週間を超えても 2 コース開始が不可能な場合は 2 コース目を中止とし、プロトコール治療終了とする。

2) 分割投与レジメンの 1・2 コース目 day8, 15 の投与開始規準 (カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ドセタキセルまたはシスプラチン+ビノレルビン)

PS	0-1
好中球数	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
ヘモグロビン	$\geq 9.0\text{g/dl}$
血小板数	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
AST、ALT	$\leq 100\text{IU/L}$
総ビリルビン	$\leq 1.5\text{mg/dL}$
血清クレアチニン	$\leq 1.5\text{mg/dl}$
肺臓炎	Grade0
非血液毒生（低 Na 血症、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、高血糖は除く）	$\leq \text{Grade}2$

分割投与において、day8, 15 の投与規準を全て満たさない場合は投与を skip する。day8, 15 を skip しても減量規準に抵触しなければ、次コースでの減量は不要である。

### 6.3.3 治療変更規準

治療変更規準は延期等により治療継続可能と判断した場合の規定であり、プロトコール治療中止規準に該当する場合は治療を中止する。

#### 1) 2 コース目の化学療法薬の減量規定

1 コース目で下記に該当する有害事象が発現した場合は、2 コース目は表に従い減量する。その他規準に満たない有害事象であっても、担当医が必要と判断した場合 CRF に理由を記載の上減量することができる。

#### ・2 コース目以降減量規準

前コース出現有害事象	規準
発熱性好中球減少症	Grade3
好中球数	$< 500/\text{mm}^3$
血小板数	$< 25,000/\text{mm}^3$
非血液毒性（低 Na 血症、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、高血糖は除く）	Grade3
血清クレアチニン	$> 1.5\text{mg/dl}$

#### 2) S-1 のコース内における休薬および投与再開規準

- (1) S-1 の投与期間中に下記の表の休薬規準に該当する有害事象が発現した場合は、S-1 を休薬し、投与再開規準までの回復を確認し投与を再開する。
- (2) S-1 の 14 日間連日投与をもって 1 コースとする。途中で休薬や飲み忘れがあった場合でも、S-1 の投与開始から 14 日目で当該コースでの投薬を終了する。
- (3) 同一コースにおいて S-1 の投与量の変更は行わない。
- (4) 表の休薬規準に該当しない有害事象の発現により投与継続が困難と試験責任医師または試験分担医師が判断した場合には、S-1 を休薬することが出来る。その場合には当該有害事象の回復を確認し投与を再開する。

S-1 投与中有有害事象	休薬規準	再開規準
発熱性好中球減少症	Grade3	Grade0
好中球数	$< 500/\text{mm}^3$	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板数	$< 25,000/\text{mm}^3$	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
非血液毒性（低 Na 血症、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、高血糖は除く）	Grade3	$\leq \text{Grade}2$
血清クレアチニン	$> 1.5\text{mg/dl}$	$\leq 1.5\text{mg/dl}$

#### ➤ レジメン 1 : シスプラチン+S-1

レベル	CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	S-1 (mg/m <sup>2</sup> )		
0	60	80	100	120
-1	50	60*	80	100

\*S-1 60mg/day の場合、朝食後 40mg、夕食後 20mg 内服とする

➤ レジメン 2 : シスプラチン+ビノレルビン

レベル	CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	VNR (mg/m <sup>2</sup> )
0	80	20
-1	60	15

➤ レジメン 3 : (A) シスプラチン+ドセタキセル

レベル	CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	DTX (mg/m <sup>2</sup> )
0	40	40
-1	30	30

➤ レジメン 4 : (B) シスプラチン+ドセタキセル

レベル	CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	DTX (mg/m <sup>2</sup> )
0	80	50
-1	60	40

➤ レジメン 5 : カルボプラチン+パクリタキセル

レベル	CBDCA (AUC)	PTX (mg/m <sup>2</sup> )
0	2	40
-1	1.5	30

3) 2 コース目の化学療法薬の放射線治療終了後の規定

化学療法薬は胸部放射線療法の最終照射日に終えなければならない。放射線療法最終照射日までに施行できない 2 コース目 day1 以降の化学療法薬は投与を全て skip するが、2 コース目 day1 が開始されていれば、プロトコル逸脱にはならない。

6.3.4 化学療法の完遂の規定

1) 完遂例

化学療法の完遂の定義は、放射線療法最終照射日までに 2 コース目 day1 の投与が開始されていることとする。その他の延期、skip は全て許容される。

2) 不完遂例

上記以外の症例。

6.4 胸部放射線療法

6.4.1 開始時期、休止期間、総線量

化学療法開始日から、根治的胸部放射線：60Gy/30 回分割照射、週 5 回（休祝日除く）、6 週間を行う。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し線量の変更は行わない。長期祝祭日による開始日の遅れはプロコル逸脱とはしないが、休止期間が短くなるよう努力する。

6.4.2 放射線治療装置

原則 6MV 以上 10MV 以下の X 線発生装置を用いる。

6.4.3 標的体積

本試験は病巣のみへの照射が基本となり、予防照射は設定されない。

1) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

治療前の CT 画像ならびに PET 画像を参考に設定する。肺野条件 CT 上での原発巣 (GTV primary)、縦隔条件 CT 上短径 10mm 以上に腫大する同側肺門リンパ節、縦隔リンパ節、あるいは鎖骨上窩リンパ節 (GTV node)。鎖骨上窩リンパ節は触診所見も参考にする。リンパ節に関しては PET 画像にて陽性と判断されるものは GTV node と判断する。

2) 臨床標的体積 1 (clinical target volume: CTV1)

CTV1 は CT 上の GTV に 0.5cm 程度の subclinical extension を見込んだものとする。鎖骨上窩リンパ節領域にリンパ節腫大がある場合は、これらも CTV1 とする。

### 3) 臨床標的体積 2 (CTV2)

40Gy 以降 GTV に適切な subclinical extension を見込んだものを CTV2 とする。明らかな腫瘍縮小を認める場合はそこに合わせて CTV2 を縮小することを許容する。

### 4) 計画標的体積 1 (planning target volume: PTV1)

放射線療法開始時の照射野は上記 CTV1 に呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで、少なくとも 5mm 以上の適切なマージン (側方向 0.5-1cm 程度、頭尾側方向 1-2cm 程度) を加えたものとする。この領域には 40Gy 照射する。

### 5) 計画標的体積 2 (PTV2)

40Gy 以降 CTV2 に少なくとも 0.5cm 以上の適切なマージンを含め PTV2 とする。PTV2 には 20Gy を追加し局所線量合計 60Gy まで照射する。ただし脊髄線量を考慮する場合などのためやむを得ない場合は PTV2 マージンを限局的に縮小することを許容するが、CTV2 は含まなければならない。

## 6.4.4 治療計画・線量計画

### 1) 照射野設定

治療計画には三次元治療計画装置を用いる。照射野の作成にはブロックまたはマルチリーフコリメーターを用いる。三次元放射線治療 (以下、3DCRT) では、照射野辺縁の線量低下を考慮し、PTV1・PTV2 に適切なリーフマージンを加える。IMRT 治療装置による照射野照合写真 (リニアックグラフィ、EPID、コーンビーム CT 等) は治療開始時及び照射方法変更の際には必ず撮影し、その他必要に応じて撮影する。PTV1・PTV2 の照射野の設定は、原発巣とリンパ節領域が別々でも可とする。ビームの方向及び門数については特に規定しない。なお、照射範囲は病巣のみへの照射 (Involved field) とし、転移のない肺門・縦隔リンパ節への予防照射は行わない。

### 2) 線量分布計算

3DCRT で行う場合には、標的基準点はそれぞれ PTV1・PTV2 内の適切な位置に置く。標的基準点は肺胞・気管・気管支などの電子密度が極端に低い部位に置かないように配慮する。また縦隔と原発巣が離れている場合は、原則として縦隔側に線量評価点を置く。

PTV1・PTV2 体積のそれぞれ 95%体積が照射される線量 (D95%) は、標的基準点の 93%線量以上となるように努める。また標的基準点の 110%線量以上が照射される体積は、PTV1・PTV2 体積のそれぞれ 10%以下となるように努める。

原発巣とリンパ節領域を別々に照射するなど照射野が複数となる場合には、それぞれに含まれる PTV の D95 が標準基準点の 93%線量以上となるように努める。すべての施設で標的基準点の CT 横断面を含む 9 スライス以上の線量分布図を作成保存する。強度変調放射線治療 (以下、IMRT) で行う場合には、線量処方 PTV 体積の 50%体積が照射される線量 (D50%) として計算を行う。

3DCRT、IMRT のいずれの場合においても、PTV1・PTV2・肺・脊髄についての線量体積ヒストグラム (DVH) を作成保存する。また正常肺に 20Gy 以上照射される体積を正常肺全体で除した割合 (V20<sub>Gy</sub>) を算出する。V20<sub>Gy</sub> の算出にあたっては治療開始前 CT (CT1) を用いて、PTV1・PTV2 への治療計画を行い計算することとする。ただし照射中に著しく腫瘍が縮小あるいは無気肺の改善が認められた場合、2 回目の CT (CT2) を撮影し PTV2 に対する治療を行うことを許容する。複数の CT を撮影した場合には、肺の V20<sub>Gy</sub> の計算にあたっては、2 つの治療計画の合算として計算する。この際、放射線治療計算支援システムを用いた変形合算線量での評価が望ましい。本プロトコールにおいて正常肺は両肺体積から GTV を引いた体積と定義する。

## 6.4.5 照射法

1 日 1 回 2Gy、週 5 回の通常分割照射法で総線量は 60Gy とする。PTV1 に 40Gy 照射した後、脊髄を遮蔽し PTV2 に 20Gy 照射を行う。1 回の治療において各門すべてを照射する。

#### 6.4.6 正常組織の許容最大線量の指標

脊髄線量は脊柱管を PRV(planning organ at risk volume)とし、脊髄 PRV の最大線量 (Dmax) は 46Gy 以下とする。また脊髄 PRV の 1 回当たりの最大線量が 2.3Gy 以下 (115%以下) となるようにする。肺の V20<sub>Gy</sub> は治療開始前 GT (GT1) を用いた PTV1・PTV2 への治療計画に基づき計算し、35%以下の場合を適格症例とする。

#### 6.4.7 放射線療法の休止および再開規準

##### 1) 胸部放射線療法休止規準

以下のいずれかが見られた場合、胸部放射線療法を休止する。

- ・血液毒性 $\geq$ Grade4
- ・食道炎 $\geq$ Grade3
- ・放射線性皮膚炎 $\geq$ Grade3
- ・体温(腋窩) $\geq$ 38°C
- ・低酸素症 $\geq$ Grade2
- ・肺臓炎 Grade1 (\*Grade2 以上は治療中止)

##### 2) 胸部放射線療法再開規準

胸部放射線療法休止後、以下の規準を満たせば放射線療法再開とする。

- ・血液毒性が Grade3 以下に回復。
- ・食道炎が Grade2 以下に回復。
- ・放射線性皮膚炎が Grade2 以下に回復。
- ・解熱剤を使用せず、24 時間以内に腋窩温で 38°C以上の発熱がない。
- ・SpO<sub>2</sub> $\geq$ 92%
- ・明らかな肺臓炎症例には胸部放射線治療は再開しない。放射線肺臓炎が否定的な症例での再開にあたっては、担当医・施設研究責任者・放射線治療医で慎重な協議を行い、再開可能と判断された場合は再開してよい。
- ・胸部放射線療法休止後連続 14 日経過しても再開できない場合にはプロトコール治療を中止する。

#### 6.4.8 胸部放射線療法の規定

##### 1) 放射線療法の完遂に関する定義

###### (1) 完遂例

- ・完全完遂例：一日も休止することなく合計線量 60Gy が照射された症例(照射期間：41-48 日)。
- ・不完全完遂例：休止期間はあるが合計線量 60Gy が照射された症例(照射期間は問わない)。
- ・

###### (2) 不完遂例：上記以外の症例

##### 2) 参加認定施設

- ・6-10MV の直線加速器を有する
- ・三次元治療計画が実施できる
- ・原則として常勤の放射線治療医が 1 名以上、放射線治療品質管理士あるいは医学物理士が 1 名以上在籍する
- ・IMRT で治療を行う場合には、厚生労働省で別に定められた施設基準を満たし、届出等の手続きが正しく行われ、機器の精度管理、照射計画の検証等が、JASTRO「強度変調放射線治療における物理・技術的ガイドライン 2011」(平成 23 年 4 月 26 日 日本放射線腫瘍学会理事會承認) に準じて行える十分な体制が確保された施設であり、局所進行肺癌に対して 5 例以上の IMRT 実施経験を有すること

## 6.5 デュルバルマブ維持療法

### 6.5.1 用量、スケジュール

同時併用化学放射線療法における放射線治療終了日の翌日（最大 5 日後まで）から、デュルバルマブ維持療法（10mg/kg、点滴静注 60 分以上かけて、2 週間毎/コース）を開始（投与期間は最大 12 ヶ月間）する。

### 6.5.2 治療開始規準

#### 1) 1 コース目治療開始規準

- (1) ECOG PS が 0-1
- (2) 化学放射線療法を完遂した患者である（化学療法の完遂の定義は 6.3.4、放射線療法の完遂の定義は 6.4.8 に記載した通りとする。化学療法と放射線療法いずれも完遂した場合のみ化学放射線療法の完遂とする）
- (3) 化学放射線療法完遂後の効果判定 (RECIST ver 1.1) において、PD でない (CR、PR、SD である)。
- (4) デュルバルマブ維持療法開始前 7 日以内の主要臓器機能について、以下の規準を満たしている。
  - ・総ビリルビン  $\leq$  1.5mg/dl
  - ・AST  $\leq$  100 IU/L
  - ・ALT  $\leq$  100 IU/L
- (5) 肺臓炎  $\leq$  Grade 1
- (6) 活動性の感染症がない。
- (7) 上記以外の非血液毒性  $\leq$  Grade 2

#### 2) 2 コース目以降の開始規準

コース開始当日もしくはその前日に以下の条件を全て満たすことを確認の上コースを開始する。

- (1) ECOG PS が 0-1
- (2) 主要臓器機能について、以下の規準を満たしている。
  - ・総ビリルビン  $\leq$  1.5mg/dl
  - ・AST  $\leq$  100 IU/L
  - ・ALT  $\leq$  100 IU/L
- (3) 肺臓炎  $\leq$  Grade 1
- (4) 活動性の感染症がない。
- (5) 上記以外の非血液毒性  $\leq$  Grade 2

### 6.5.3 治療変更規準

デュルバルマブの減量を行わない。デュルバルマブ投与の開始規準に抵触する場合は投与を延期する。開始予定日から 4 週間以内（放射線治療終了後 28 日）に規準を満たさない場合は、プロトコール治療を中止する。デュルバルマブによる有害事象およびそのマネジメントは「デュルバルマブ毒性管理ガイドライン」（別紙 4）に従う。

### 6.5.4 デュルバルマブ治療の完遂の規定

- ・完遂例：最大 12 ヶ月間のデュルバルマブ治療を完遂した症例（延期を含む）。
- ・不完遂例：上記以外の症例

## 6.6 プロトコール治療中止・完了規準

### 6.6.1 プロトコール治療完了の定義

規定した試験期間中、下記の中止規準に該当せず、胸部放射線治療、同時併用の化学療法の両方を完遂し、その直後のデュルバルマブ維持療法 12 ヶ月間を完遂した場合をプロトコール治療完了の定義とする。完遂規定は、胸部放射線治療は 6.4.8、化学療法は 6.3.4、デュルバルマブ維持療法は 6.5.4 に記載した通りである。

### 6.6.2 プロトコール治療中止規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療が無効と判断された時

ただし、REGIST v1.1 に基づいて初めて PD が確認された後も、以下の規準を全て満たす場合は、後治療として治療を継続できる（PD 確認後も規定の間隔で追跡臨床検査画像検査等を行う）。

- ・ 臨床効果が得られており、急速な疾患進行は見られないと担当医師が判断した場合
  - ・ 毒性が認容可能である場合
  - ・ 全身状態が安定している場合
  - ・ 疾患進行による重篤な合併症を予防する場合に必要な緊急介入が進行後の投与継続により遅延されないと考えられる場合
- 2) プロトコール治療が継続できない場合
- ・ 血液毒性を除く Grade 4 の有害事象が認められた場合
  - ・ 化学療法またはデュルバルマブ維持療法において、次コース投与予定日より 28 日を経過しても開始規準を満たさない場合
  - ・ Grade 3 以上の内分泌障害（副腎機能不全、クッシング様症状、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症）を認めた場合（ただし、ホルモン補充療法のみにより適切に管理されている場合は中止を必要としない）
  - ・ 化学放射線療法治療中、または化学放射線療法終了時かつデュルバルマブ治療開始前に Grade 2 以上の肺臓炎が新たに出現した場合
  - ・ デュルバルマブ維持療法中に Grade3 以上の肺臓炎が新たに出現した場合
  - ・ 担当医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合
- 3) 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否定できない理由により中止を希望した場合（予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、有害事象との関連が否定できなければこの分類を用いる）
  - ・ 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合（本人や家人の転居など）
  - ・ 同意を撤回した場合（患者が本試験の意義を否定した場合）
- 4) プロトコール治療中に死亡した場合
- ・ 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であり、プロトコール治療との関連を問わず、すべての死亡が含まれる
- 5) 登録後に不適格が判明しプロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
- 6) その他、担当医師によりプロトコール治療中止が必要と認めた場合

プロトコール治療中止日は、4) の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

## 6.7 併用療法・支持療法

### 6.7.1 許容される併用療法・支持療法

高血圧、糖尿病などの合併症に対する治療薬、疼痛に対するモルヒネなどの対症療法薬の併用は行ってよい。また胸部放射線療法による放射線肺臓炎、他部位に対する局所療法による有害事象に対するステロイドを含めた治療は許容する。

### 6.7.2 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療に影響がある治験薬は許容しない。また、プロトコール治療に影響がある抗がん剤、G-CSF 製剤以外の BRM 製剤、ホルモン剤、放射線療法、温熱療法、免疫療法、弱毒生ワクチン接種は許容しない。

推奨される、許容されないそれぞれの併用療法・支持療法の詳細については付録 B 併用療法および支持療法を参照のこと。

## 6.8 後治療

後治療は規定しない。

## 7 予期される有害反応

### 7.1 有害反応の評価

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0 から 4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定された毒性項目については、治療経過記録

用紙にコース毎の最悪 grade を記載する。それ以外の毒性については grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に最悪 grade を記載する。

**7.2 薬剤で予期される有害反応**

各薬剤で予期される有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

**7.3 化学放射線療法で予期される有害反応**

化学放射線療法の有害反応としては、本邦で行われた前述の複数の臨床試験結果が参考となる。TORG1018 試験での主な有害事象については下記の表の通りである。

有害事象	シスプラチン+S-1 (n=53)		シスプラチン+ドセタキセル (n=53)	
	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)
<b>血液毒性</b>				
好中球数減少	83.0	28.3	90.6	56.6
貧血	90.6	9.4	98.1	13.2
血小板数減少	83.0	0	60.4	5.7
<b>非血液毒性</b>				
AST	34.0	0	22.6	0
ALT	49.1	1.9	35.8	0
クレアチニン	28.3	0	30.2	0
食思不振	69.8	9.4	84.9	18.9
悪心	64.2	1.9	77.4	5.7
嘔吐	13.2	0	22.6	1.9
下痢	26.4	3.8	35.8	3.8
便秘	58.5	1.9	52.8	0
疲労	18.9	1.9	32.1	1.9
発熱性好中球減少症	1.9	1.9	11.3	11.3
肺感染症	3.8	3.8	7.5	5.7
食道炎	49.1	3.8	43.4	3.9
肺臓炎	13.2	0	18.9	7.5
低 Na 血症	9.4	3.8	13.2	1.9

**7.4 デュルバルマブ維持療法で予期される有害反応**

本試験と同様にデュルバルマブ維持療法を早期に開始した（14 日以内）場合の PACIFIC 試験でのサブグループ解析が行われており、14 日以降に開始した場合と比較してほぼ同等の有害事象であることが報告されており、本試験も同等の副作用が出現する可能性がある。PACIFIC 試験でのデュルバルマブ群の主な有害事象は下記の通りである。

有害事象	Durvalumab group (n=475)	
	全 Grade (%)	Grade 3-4 (%)
咳嗽	35.4	0.4
肺臓炎または放射線肺臓炎	33.9	3.4
疲労	23.8	0.2
呼吸困難	22.3	1.5
下痢	18.3	0.6
発熱	14.7	0.2
食思不振	14.3	0.2
悪心	13.9	0
肺炎	13.1	4.4
関節痛	12.4	0
皮膚掻痒	12.2	0
発疹	12.2	0.2
上気道感染	12.2	0.2

便秘	11.8	0.2
甲状腺機能低下症	11.6	0.2
無力症	10.7	0.6
背部痛	10.5	0.2
筋骨格痛	8.2	0.6
貧血	7.6	2.9

## 8 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1 治療前の評価・検査項目

#### 8.1.1 登録までに評価する項目（時期は問わない）

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
- 2) 腫瘍組織の PD-L1 発現割合（TPS; Tumor Proportion Score）\*（22C3 抗体を用いて測定、測定できる検体がない場合は不明とする）
  - \*肺癌患者における PD-L1 検査の手引き 第 1 版（日本肺癌学会）[31]に則る
  - ※バイオマーカー検索として、腫瘍組織の EGFR 遺伝子変異検査\*\*、ALK 融合遺伝子検査\*\*\*、ROS1 遺伝子変異検査\*\*\*\*、BRAF (V600E) 遺伝子変異検査\*\*\*\*\*は必須ではないが、日常診療に準じて、出来る限り行っておくことが望ましい。
  - \*\*肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き 第 4.2 版（日本肺癌学会）[32]に則る
  - \*\*\*肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き 第 3.1 版（日本肺癌学会）[33]に則る
  - \*\*\*\*肺癌患者における ROS1 融合遺伝子検査の手引き 第 1 版（日本肺癌学会）[34]に則る
  - \*\*\*\*\*肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引き 第 1 版（日本肺癌学会）[35]に則る

#### 8.1.2 登録前 56 日以内に行う項目

- 1) 骨シンチ又は FDG-PET 検査

#### 8.1.3 登録前 28 日以内に評価する項目

- 1) 頭部 CT または MRI 画像
- 2) 病変部画像（CT または MRI）、胸部 X 線
- 3) 安静時 12 誘導心電図

#### 8.1.4 登録前 14 日以内に評価する項目

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、身長、体重
- 2) 血算：白血球数、好中球数（分葉核球数＋桿状核球数）、血小板数、ヘモグロビン
- 3) 生化学検査：ALB、T-Bil、AST、ALT、LDH、BUN、Cre、Na、K、Cl、Glu、CRP
- 4) 血清マーカー：KL-6、内分泌検査（TSH、Free-T4）、HbA1c
- 5) 腫瘍マーカー：CEA、CYFRA、SCG のうち 1 つ以上
- 6) 胸部 X 線（正面）
- 7) 経皮的酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）
- 8) 自他覚所見（CTCAE v5.0 日本語訳で記載）
  - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫、体重減少
  - ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮疹、放射線性皮膚炎、皮膚乾燥
  - ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、味覚異常、食道炎
  - ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、
  - ・ 神経系障害：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、肺臓炎
  - ・ 感染症
  - ・ 血管障害：高血圧

### 8.2 治療期間中の評価・検査項目

#### 8.2.1 化学放射線療法中の評価・検査項目

##### 1) 身体所見

以下の項目をコース毎の治療開始前日または当日に測定する。コース中は必要に応じて適宜測

定する。

- ・ PS (ECOG)、体重、SpO<sub>2</sub>

## 2) 自他覚所見

以下の項目のうち、コース内に発生した最悪値を記録する。

- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症、リンパ球減少
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫、体重減少
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮疹、放射線性皮膚炎、皮膚乾燥
- ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、味覚異常、食道炎
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 神経系障害：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、肺臓炎
- ・ 感染症
- ・ 血管障害：高血圧

## 3) 臨床検査項目

以下の項目をコース毎の治療開始前日または当日に測定する。コース中は必要に応じて適宜測定する。

- ・ 血算：白血球数、好中球数（分葉核球数＋桿状核球数）、血小板数、ヘモグロビン
- ・ 生化学検査：ALB、T-Bil、AST、ALT、BUN、Cre
- ・ 胸部 X 線

### 8.2.2 化学放射線療法終了時かつデュルバルマブ治療開始前の評価・検査項目

以下の項目を化学放射線療法終了時かつデュルバルマブ治療開始前（放射線療法最終日の7日前からデュルバルマブ治療開始前日まで）に測定する。

#### 1) 身体所見

- ・ PS (ECOG)、体重、SpO<sub>2</sub>

#### 2) 自他覚所見

- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症、リンパ球減少
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫、体重減少
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮疹、放射線性皮膚炎、皮膚乾燥
- ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、味覚異常、食道炎
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 神経系障害：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、肺臓炎
- ・ 感染症
- ・ 血管障害：高血圧

#### 3) 臨床検査項目

- ・ 血算：白血球数、好中球数（分葉核球数＋桿状核球数）、血小板数、ヘモグロビン
- ・ 生化学検査：ALB、T-Bil、AST、ALT、BUN、Cre
- ・ 病変部画像（CTまたはMRI）、胸部 X 線
- ・ 血清マーカー：KL-6、内分泌検査（TSH、Free-T4）、HbA1c
- ・ 腫瘍マーカー：CEA、CYFRA、SCCのうち1つ以上

### 8.2.3 デュルバルマブ治療中の評価・検査項目

以下の項目をコース毎の治療前日または当日に測定する。コース中は必要に応じて適宜測定する。

#### 1) 身体所見

- ・ PS (ECOG)、SpO<sub>2</sub>、体重

## 2) 自他覚所見

- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症、リンパ球減少
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、四肢浮腫、体重減少
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮疹、放射線性皮膚炎、皮膚乾燥
- ・ 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、味覚異常、食道炎
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 神経系障害：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、肺臓炎
- ・ 感染症
- ・ 血管障害：高血圧

## 3) 臨床検査項目

- ・ 血算：白血球数、好中球数（分葉核球数＋桿状核球数）、血小板数、ヘモグロビン
- ・ 生化学検査：ALB、T-Bil、AST、ALT、BUN、Cre
- ・ 病変部画像（CT または MRI、4 コースに 1 回以上）、胸部 X 線
- ・ 血清マーカー（4 コースに 1 回以上）：KL-6、内分泌検査（TSH、Free-T4）、HbA1c

## 8.2.4. 安全性評価の留意事項

### 1) 臨床検査項目

AST 又は ALT 値が規準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが規準値上限の 2 倍以上となった場合、肝機能検査値の増加が認められた場合の手順及び Hy' s Law に基づく評価を行い、評価後に Hy' s law の規準を満たした場合、あるいは個々の肝機能検査項目のいずれかが重篤な有害事象の規準を満たした場合は、これらを重篤な有害事象として報告する。臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた場合は、臨床的な必要性に応じて再検査を行い、CRF に記録する。治療完了時又は中止時にグレード 3 または 4 の臨床検査値異常が認められた全ての患者は、臨床検査値がグレード 1 または 2 に回復するまで、更なる検査を受ける。ただし、基礎疾患のためにこれらの値が改善する見込みが低い場合を除く。

### 2) 身体所見

身体所見（全部位）には、頭部、眼、耳、鼻及び喉並びに呼吸器系、心血管系、消化器系、泌尿器系、筋骨格系、神経系、皮膚、血液／リンパ系及び内分泌系の評価が含まれる。身長測定はスクリーニング時のみ実施する。臨床所見及び症状に基づき、目的とする身体所見（限定部位）を行う。

### 3) 心電図

安静時 12 誘導心電図をスクリーニング時、並びに試験全体を通じて臨床的に必要な時点で、測定する。心電図は、患者を仰臥位として安静時に測定し、患者を同体位に維持した状態で記録する。Fridericia 式による心拍数補正 QT 間隔 (QTcF) 値が 470 ms を上回るなど、臨床的に重大な心電図異常が認められた場合は、引き続き、短時間内（例：15 分間）に 5 分以上間隔をあけて 12 誘導心電図測定を追加で 2 回実施し、上記所見を確定する。

### 4) バイタルサイン

治療中及び後は、実施医療機関の規準及び臨床的な必要性に従い、患者のモニタリングを注意深く行って、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び SpO<sub>2</sub>）を測定すること。バイタルサインに臨床的に意義のある変化がみられた場合、主治医の判断で CRF に入力する。

### 5) その他の安全性に関する評価項目

肺臓炎を示唆する新たなまたは悪化した肺症状（例：呼吸困難）あるいは X 線検査異常を認めた場合、鑑別診断の結果（高解像度コンピュータ断層撮影 [HRCT] スキャン、血液・喀痰培養、血液学的パラメーターなど）を CRF に記録する。その他の原因（癌性リンパ管

症、感染、アレルギー、心原性水腫、又は肺出血など）を除外するため、全ての鑑別診断の実施を強く推奨する。

### 8.2.5 腫瘍縮小効果

投与開始前の評価（ベースライン評価）は、治療開始予定日前 28 日以内に行う。化学放射線療法の効果判定目的に、病変部画像（CT または MRI）検査を、放射線療法最終日の 7 日前からデュルバルマブ治療開始前日までに 1 回施行する。デュルバルマブ開始後は 4 コース毎に 1 回以上の頻度で、病変部画像（CT または MRI）検査を行う。出現した症状に併せて、適宜、胸部 X 線、病変部画像、頭部 CT/MRI、骨シンチ、PET 検査などを行う。

### 8.3 治療完遂または中止時と以降の検査と評価

治療完遂または中止時から 30 日以内または後治療開始日の早い方までに、治療期間中に評価・検査した身体所見、自他覚所見、臨床検査項目、に加えて、病変部画像検査を施行する。その他の検査については主治医の判断で施行する。原疾患の増悪（PD）以外の理由でプロトコール治療を中止した患者は、増悪の有無を約 2 ヶ月毎に調査する。

追跡調査で、後治療の有無（薬剤名および治療開始日）、死亡日または最終生存確認日、死亡例では死因を調査する。

### 8.4 スタディカレンダー

	治療前	化学放射線治療中	化学放射線療法終了時	デュルバルマブ治療中	治療完遂または中止時
測定日	治療開始前	コース毎の治療開始前日または当日	放射線療法最終日の7日前からデュルバルマブ治療開始前日まで	コース毎の治療前日または当日	治療完遂または中止時から30日以内または後治療開始日の早い方まで
身体所見					
PS	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
体重	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
SpO <sub>2</sub>	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
自他覚所見	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
臨床検査					
血算	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
生化学	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
血清マーカー(KL-6, 内分泌検査, HbA1c)	○ <sup>14</sup>		○	○ (4コースに1回以上)	○
腫瘍マーカー	○ <sup>14</sup>		○		○
HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体	○				
12誘導心電図	○ <sup>28</sup>				
画像検査					
胸部X線	○ <sup>14</sup>	○	○	○	○
病変部画像(CT/MRI)	○ <sup>28</sup>		○	○ (4コースに1回以上)	○
頭部 CT/MRI	○ <sup>28</sup>		△	△	
骨シンチ/PET	○ <sup>56</sup>		△	△	

○<sup>14</sup>：登録前 14 日以内実施

○<sup>28</sup>：登録前 28 日以内実施

○<sup>56</sup>：登録前 56 日以内実施

△：症状出現、新病変が疑われる場合、適宜頭部造影 CT/MRI、骨シンチ/FDG-PET 検査を実施する。

## 9 データ収集と保管

### 9.1 記録用紙 (CRF)

#### 9.1.1 CRF の種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- 1) 治療前記録用紙 - 登録後 2 週間以内
- 2) 治療記録用紙 - コース終了後 3 週間以内

- 3) 治療終了報告用紙 – プロトコル治療中止/終了後 3 週間以内
  - 4) 追跡調査用紙 – 追跡調査用紙に記載された期限内
- TORG ホームページ <http://www.torg.or.jp/>の会員用サイトより該当する CRF をダウンロードして利用する。

### 9.1.2 CRF の送付方法

登録適格性確認票、有害事象緊急報告を除き、すべての CRF は記入後、コピーを施設で保管し原本をデータセンターに郵送する。

### 9.1.3 CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコル改訂としない。

### 9.1.4. CRF に直接記載され、かつ原データと解すべき内容

CRF の記載内容を原データと解すべき項目については以下の通りとする。

- ・有害事象の因果関係

その他の項目についてはすべてカルテに原データとして記録すること。

## 10 有害事象の報告

### 10.1 予測される有害事象

使用する薬剤の添付文書最新版を参照のこと。

薬剤添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ[36]より入手できる。

### 10.2 報告義務のある有害事象

重篤な有害事象の発現、Hy' s law に定義される肝機能数値の異常、2 次がん、過量投与および妊娠については、研究事務局/研究代表医師が情報を入手した際、別途定める「有害事象取り扱い規約」(別紙 3) に従う。

### 10.3 Hy' s Law に定義される肝機能数値の異常

Hy' s Law とは、基準値上限の 3 倍以上の AST 値又は ALT 値への増加、及び基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン値への増加が共に認められ、これらの検査値増加について試験治療薬以外の原因(胆汁うっ滞を示唆する ALP 値の増加、ウイルス性肝炎又は他の薬剤等)が考えられない場合とする

## 11 効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1 効果判定

腫瘍縮小効果判定は RECIST ガイドラインに改訂版 version 1.1 に従った付録 A の手順により行う。

本試験では、化学放射線療法部分の効果判定を、放射線療法最終日の 7 日前からデュルバルマブ治療開始前日までに、RECISTv1.1 に従い登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍縮小効果報告用紙」に記録する。

デュルバルマブ治療開始後は、4 コース毎に 1 回以上の頻度で、RECISTv1.1 に従い登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病變の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍縮小効果報告用紙」に記録する。

#### 11.1.1 画像中央判定

本試験では有効性のエンドポイントに関して、画像中央判定を行う。

### 11.2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

### 11.2.1 登録例

「5.1. 施設登録」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「登録例」とする。

### 11.2.2 登録適格例

登録例から、「不適格例」を除く集団を「登録適格例」と定義し、この集団を「最大の解析対象」とする。なお、「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては研究代表医師の承認を要する。

### 11.2.3 登録治療例

登録適格例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「登録治療例」と定義し、この集団を「安全性解析対象」とする。プロトコール治療がまったく施行されなかった患者は安全性集計の解析から除く。

## 11.3 エンドポイントの定義

### 11.3.1 1・2年無増悪生存割合

登録適格例（最大の解析対象）について、登録日とデュルバルマブ維持療法開始時を起算日とし全無増悪生存期間に示すイベントと打ち切りを適応し、1・2年時無増悪点生存の数を分子とする割合。1・2年無増悪生存割合の推定はKaplan-Meier法を用いて算出する。

### 11.3.2 1・2年生存割合

登録適格例（最大の解析対象）について、登録日とデュルバルマブ維持療法開始時を起算日とし全生存期間に示すイベントと打ち切りを適応し、1・2年時点生存の数を分子とする割合。1・2年生存割合の推定はKaplan-Meier法を用いて算出する。

### 11.3.3 無増悪生存期間 (PFS: Progression free survival)

登録日とデュルバルマブ維持療法開始時を起算日とし、増悪と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪 progression」は、画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的PD）の両者を含む。プロトコール中止規準（6.6.2）において、プロトコール治療が無効と判断されたが、後治療として治療の継続を行った場合は、最初にプロトコール治療が無効と判断された時点でPDとする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする
- ・ 二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

### 11.3.4 全生存期間 (OS: Overall survival)

登録日とデュルバルマブ維持療法開始時を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- ・ 累積生存曲線の描出、50%生存期間、年次生存割合等の計算にはKaplan-Meier法を用いる。

### 11.3.5 奏効割合 (ORR)

登録適格例 (最大の解析対象) のうち、最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効 (RR) とする。奏効には CR、PR は 4 週以上 2 回、SD は 6 週以上のコンファメーションを必要とする。化学放射線療法部分の効果判定を、放射線療法最終日の 7 日前からデュルバルマブ治療開始前日までに、RECISTv1.1 に従い登録時と同じ検査法にて行う。デュルバルマブ治療開始後のデュルバルマブの効果判定は、4 コース毎に 1 回以上の頻度で、RECISTv1.1 に従い登録時と同じ検査法にて行う。

### 11.3.6 PD-L1 発現解析による有効性の探索的検討

PACIFIC 試験の探索的解析では、1%未満の PD-L1 陽性腫瘍細胞を有する患者における PFS はプラセボ群と比較してデュルバルマブ群では良好であったが、OS はプラセボ群と比較してデュルバルマブ群でむしろ短い傾向にあった。PD-L1 が 1%未満の患者は PACIFIC 試験では 24.8% (148/595 例) であり、本試験では約 12 人の患者が見込まれる。本試験では、PD-L1 発現別 (特に 1%未満の PD-L1 陽性腫瘍細胞を有する患者) に Kaplan-Meier 法により、PFS、OS を算出し、PD-L1 発現解析による有効性の探索的検討を行う。ただし、PD-L1 発現解析施行症例が少ない場合、結果が偏ってしまう可能性がある。PACIFIC 試験では、全体 713 例中、451 例 (63%) で PD-L1 結果が解析されており、この結果に準じて、PD-L1 発現解析結果が全症例の 60%以上集積された場合に解析することとする。

### 11.3.7 安全性

登録治療例 (安全性解析対象) を分母とし、下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれ CTCAE v5.0 による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

規定された以外の有害事象 (毒性) については、血液毒性 (血液/骨髄区分) 以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

有害事象に関する記録については、別途定める「有害事象取り扱い規約」(別紙 3) に従う。

## 12 統計的事項

### 12.1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる研究仮説は、「プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞障害性抗癌薬による化学療法と同時併用放射線治療後に病勢の進行がない場合に放射線治療終了日の翌日からデュルバルマブ維持療法 12 ヶ月を行う試験治療は、PACIFIC 試験におけるデュルバルマブ群と比較して有効性で同等以上かつ安全性プロファイルがほぼ同等である。」である。Primary endpoint は、登録時から 1 年無増悪生存割合 (PFS 割合) とした。Primary endpoint の 1 年無増悪生存割合に関して、累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの制定は 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 60%信頼区間を求める。Primary endpoint の判断規準として、閾値 1 年無増悪生存割合 50%、片側有意水準 20% (=両側 60%信頼区間の下限) を用いる。Primary endpoint の解析までに統計解析計画書を作成する。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、効果・安全性評価委員会に提出する。Primary endpoint の解析は中央画像判定に基づき、最終患者登録から 1 年後に行う。

### 12.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

目標登録例数：計 47 例

試験期間：3.5 年 (2020 年 1 月～2023 年 6 月)

登録期間：1.5 年

観察期間：最終登録日から 2 年

患者適格規準が本試験と類似した TORG1018 試験にて、年間で 34 例が登録されており、1.5 年で 47 例を登録することは可能と考える。TORG1018 と同様、追跡期間は最終症例登録後 2 年とする。

### 12.3 Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。

Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。

#### 12.3.1 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（「18.1. 定期モニタリング」）。

#### 12.3.2 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、全生存期間、無増悪生存期間であり、これらはPrimary endpoint解析時と12.5で規定した最終解析時において、中央画像判定に基づき解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

### 12.4 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

### 12.5 主要評価項目の最終解析

本試験では、上述の通り患者最終登録から1年後に primary endpoint の解析を行う。同時に安全性と有効性の secondary endpoints の解析も併せて行う。

### 12.6 副次評価項目の最終解析

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。

### 12.7 欠落、不採用及び異常データの取扱い手順

欠測値の解析上の取り扱いについて、原則として補完を行わない。未記入値や誤記が疑われる異常データ等の詳細な取扱いは研究代表医師、研究事務局見解を基に最終的なデータの採用については統計解析責任者と協議して決定する。

### 12.8 統計解析計画の変更

研究計画書に記載された統計解析計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師、研究責任医師及び効果安全性評価委員会において慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。

変更後の改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

## 13 認定臨床研究審査委員会 (CRB) への申請

別途定める「特定臨床研究法取扱い規定」(別紙2)に従い、研究代表医師は申請を行う。

## 14 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(日本医師会訳)[37](試験実施時における最新版を適用する)、および臨床研究法(平成29年法律第16号)[38]「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

本試験の開始に先立ち、研究代表医師は、本試験実施について、CRBの意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出しなければならない。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本プロトコルを遵守する。

### 14.1 個人情報保護

14.1.1. 本試験の関係者は、患者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

14.1.2. 本試験の結果を学会や論文にて公表する際は、患者の氏名等特定の個人を識別すること

ができる情報を使用しない等、患者の個人情報保護について十分に配慮する。

#### 14.1.3. 匿名化の方法

- 1) 研究責任医師等は、登録患者に対して被験者識別コードを付与する。被験者識別コードには、患者のカルテ ID や氏名等の患者個人を特定することができる情報は用いない。本試験では、患者の同定及び照会のため、被験者識別コードから患者を特定することができる対応表を各実施医療機関で作成するが、実施医療機関外への提供は一切行わず、各実施医療機関の研究責任医師の管理の下、厳重に保管する（匿名連結化表を参照のこと）。
- 2) 登録番号は、症例登録された順番にデータセンターにて付与される番号であり、患者を特定できる情報は含まれていない。
- 3) 患者の検査データ等を当該実施医療機関外に提供する際には、登録番号を用い、匿名化（症例の試料・情報かが直ちに判別できないよう加工又は管理されたもの）する。
- 4) 提供する書類等に患者のカルテ ID や氏名等特定の個人を識別することができる個人情報が含まれる場合、研究責任医師等は、該当項目をマスキングし、登録番号に置換えた上で、提供する。

#### 14.1.4. データの機関間移動方法

CRF は登録番号を用いて、原則として郵送にて送付する。ただし、登録および緊急を要する場合に限り、手渡しまたは電話、FAX を利用する。

#### 14.1.5. 個人情報等の安全管理措置

実施研究機関の研究責任医師等は、所属する実施研究機関が保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、実施研究機関における安全管理措置に関する規定等に従い、適切に取り扱う。実施医療機関の研究責任医師等は、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

## 14.2 インフォームド・コンセント

### 14.2.1 同意の取得

研究責任医師等は、患者に対し、CRB の承認が得られた説明文書を用いて、14.3 の項目について十分な説明を行い、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するための十分な時間を与える。研究責任医師等は、患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。患者へ説明、同意を得る医師は CRB の申請・承認を必要とする。

研究責任医師等は、同意書に記名押印又は署名し、日付が記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。同意書の原本は臨床研究法の規定に従い、適切に保管する。

### 14.2.2 患者の意思に影響を与える情報入手した時

研究責任医師等は、本試験の継続に関して患者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合は、その内容を速やかに患者に伝える。

## 14.3 説明文書の内容

- 1) はじめに
- 2) あなたの病気とこの臨床試験について
- 3) この臨床試験の目的について
- 4) この臨床試験の方法について
- 5) 予想される効果及び副作用について
- 6) この臨床試験の流れ・スケジュール
- 7) 臨床試験治療の中止について
- 8) この試験の参加により予想される利益と不利益について
- 9) この臨床試験の参加について
- 10) この試験に参加されない場合の治療法について
- 11) 特定臨床研究の実施に係わる費用に関する事項
- 12) 治療に関わる健康被害の費用負担と補償について

- 13) この臨床試験の研究組織と研究費について
- 14) 利益相反(COI)について
- 15) 個人の人権の擁護について
- 16) 試料等の保管及び破棄の方法
- 17) この臨床試験の倫理審査について監査について
- 18) モニタリング、監査等において認定臨床研究審査委員会、厚生労働省が臨床研究に係る使用を閲覧することがある旨及びその際、個人情報適正に利用され、同意文書に署名することで当該閲覧を認めたことになる旨
- 19) データの二次利用について
- 20) 研究試験計画などの開示、閲覧、結果の公表について
- 21) この臨床試験に参加している間のお願い
- 22) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項
- 23) 臨床試験に関するお問い合わせ

#### 14.4 患者およびその関係者からの相談等への対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合、原則として当該患者の実施医療機関の研究責任医師等が対応にあたる。対応方法が不明な場合、相談内容にあわせて研究事務局、研究代表医師、TORG 事務局、TORG 代表者、データセンターと協議の上、対応する。

#### 14.5 データの二次利用について

本試験で得られた情報等については、将来、本試験の目的と相当の関連がある又は本試験の目的とは異なる目的のために、別の研究で二次利用する可能性がある。その際には、研究実施計画書をあらためて作成し、TORG 理事会の承認、CRB で承認され、研究機関の長の許可を得た後に実施する。患者等からインフォームド・コンセントを受ける手続については、人を対象とする医学系倫理指針及び特定臨床研究法、研究機関の SOP 等を遵守して、適切な方法で行う。

#### 14.6 患者の健康被害に対する責任および補償

試験に参加したことにより（起因して）患者に健康被害が生じた場合、研究責任医師等は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は、保険診療技術の範囲内で提供する。その際、医療費の自己負担分の医療費は患者負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行なわない。本試験では、臨床研究保険に加入し、未知の副作用にて入院治療を必要とする健康被害が生じた場合、保険約款に基づき以下を補償とする事とし、この点を患者に説明し、理解を得る事とする。

1. 医療費：健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用。
2. 医療手当：治療に起因した健康被害が発生して、入院を必要とする場合交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費。

なお、本試験は抗癌薬を扱う事により死亡補償金および後遺障害補償金の補償保険は不担保となる。本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合補償に備えて、臨床研究賠償責任保険に加入する。

### 15 不適合の管理

研究責任医師は、本試験が臨床研究法又はプロトコールに適合していない状態（不適合）であると知った場合、実施医療機関の管理者に速やかに報告する。不適合のうち、特に重大な不適合については、研究代表医師へ報告し、研究代表医師は CRB へ報告をする。また、その当該情報を他の研究責任医師へ通知する。

#### 15.1 不適合

不適合とは、規則、プロトコール手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。

#### 15.2 重大な不適合

重大な不適合とは、本試験の患者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。

##### 15.2.1 適格性に関する重大な不適合

- 1) 違反登録

- ・ 適格規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した
- ・ 必要なインフォームド・コンセントを受けずに症例登録をし、プロトコール治療を実施した
- ・ 適格性を判断する為の原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

## 2) プロトコール違反

症例登録のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- ・ 重大な適格規準・除外規準違反
- ・ 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- ・ 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- ・ 故意または系統的なプロトコール規定の不遵守など

### 15.2.2. その他の重大な不適合

- ・ CRB の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- ・ 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- ・ 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
- ・ 個人情報の漏洩または人権侵害により症例登録への重大な影響が認められるもの

## 16 記録の保存

本試験に関する登録患者の資料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労省令第 17 号）第 53 条」に従って保管する。参加施設における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。

これより長期間の保存が必要となった場合、研究事務局は実施研究機関と協議した上で保存期間及び保存方法を決定する。また、集積された情報の廃棄方法はデータセンターで適切に廃棄する。

各施設の研究責任医師は、症例登録の本試験に関する記録の作成を行なう。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第 53 条）で定める事項は以下のとおり。

- ・ 臨床研究の対象者を特定する事項
- ・ 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- ・ 臨床研究への参加に関する事項
- ・ 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

## 17 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

### 17.1 プロトコール内容の変更について

本試験では、CRB 承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおりとする。

#### 17.1.1. プロトコールの改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更の場合

- 1) CRB へプロトコール変更申請を行なう。版数管理: 版数は整数を上げることとする (Ver2.0、3.0…)。ただし、CRB による意見に基づきプロトコール内容の変更が発生した場合、版数は小数点第 2 位をあげる (Ver2.01、3.01…)。
- 2) CRB におけるプロトコール変更承認後、研究代表医師は地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。
- 3) 研究代表医師は、各研究責任医師へ報告を行う。
- 4) 研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ報告する。

#### 17.1.2. プロトコールの改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更の場合

- 1) プロトコール改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、各研究責任医師等で検討の上で改訂案を作成し TORG 理事の承認を得た後、CRB へプロ

- トコール変更申請を行う。
- 2) 改訂によるプロトコールと説明同意文書の版数管理: 版数は小数点第1位をあげる (Ver1. 1、1. 2...)。ただし、CRB の意見に基づきプロトコール内容を変更した場合、小数点第2位を上げる。(Ver1. 11、1. 12...)
  - 3) CRB におけるプロトコール変更承認後、研究代表医師は地方厚生局へ実施計画の変更届けを提出する。
  - 4) 研究代表医師は、各研究責任医師へ報告を行う。
  - 5) 各研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ報告を行う。
  - 6) 特段の理由がない限り、この間の症例登録の中断は行わない。
- \*変更申請に関する手続き等については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」(別紙2)に従う

## 17.2 メモランダム

プロトコール内容の変更ではなく、記載内容における解釈の統一化、注意喚起等を行う目的として作成される。各関係者へ配信の際、研究代表医師、研究事務局確認の下、メモランダムを発行する。

## 17.3 プロトコールからの逸脱等

各施設の研究責任医師等は、研究代表医師による事前の合意、CRB の審査による事前の承認及び実施医療機関の管理者の許可を得ることなく、プロトコールからの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

- 1) 研究責任医師等は、患者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない場合、プロトコールからの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任医師等は、逸脱又は変更の内容及び理由を全て記録し、研究責任医師は研究代表医師に報告を行うものとする。
- 2) 研究代表医師は、逸脱事項においてプロトコール改正、改訂の検討が必要であると判断した場合、TORG 臨床試験委員会等で検討を行う。
- 3) その結果プロトコール改正、改訂となった場合、CRB へ変更届の提出を行うものとする。
- 4) モニタリングレポート上、頻発している逸脱事項があった場合、必要に応じてプロトコールの検討を行うものとする。

## 17.4 試験実施中止および中断

研究代表医師又は各研究責任医師等は、以下の事項に該当する場合、試験実施継続の可否を検討する。必要に応じて効果・安全性評価委員会の意見を求める。試験の中止または中断を決定した場合、速やかに CRB へその理由とともに文書で報告する。なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く試験を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

中止となった場合、追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本プロトコールの記述に従う。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
- 2) 患者リクルートが困難で、試験完遂が困難であると判断された場合
- 3) CRB により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合
- 4) CRB により、中止の勧告あるいは指示があった場合

## 18 モニタリングと監査

### 18.1 定期モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているかを確認する目的で別途定める中央モニタリング手順書に従い、年2回の定期中央モニタリングを実施する。施設を訪問してのモニタリングは行なわない。データセンターは、年2回中央モニタリングの結果をまとめた「定期中央モニタリングレポート」を作成し、研究代表医師、研究事務局、効果・安全性評価委員会、研究責任医師等へ提出する。研究代表医師、研究事務局は、モニタリングレポートで指

摘された問題点を研究責任医師と情報共有しその改善に努める。定期中央モニタリングレポートは、実施計画を提出した日から起算して1年ごとに実施する定期報告の資料となる。

#### 18.1.1 モニタリングの項目

- 1) 登録状況：登録数－累積/ 施設別
- 2) 適格性：不適格例/ 不適格の可能性のある患者/ 施設
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコール治療中/ 治療終了の別、中止/ 終了理由/ 施設
- 5) プロトコール逸脱/ 施設
- 6) 重篤な有害事象/ 施設
- 7) 有害反応/ 有害事象
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 18.1.2 有害事象の許容範囲

一般的に進行非小細胞肺癌を対象とした化学療法において治療関連死の頻度の許容範囲は3-5%程度と言われている。本試験の治療関連死亡発生割合は5%を超えないことを期待する。治療関連死亡が発生した場合にはその都度、効果・安全性評価委員会に報告を行う（登録は継続する）。治療関連死が3人に生じた時点で、治療関連死亡発生割合が5%を超えることが明らかとなるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非について効果・安全性評価委員会に諮る。

#### 18.1.3 適格性（適格・不適格）

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局によるCRF reviewでの検討を経て、最終的には研究代表医師の承認をもって1)、2)、3)、4)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、3) 登録時不適格、4) 違反登録を「不適格例」とする。

- 1) 適格：プロトコールで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。
- 2) 事後不適格：登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコールで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。  
例) Stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して Stage IV と診断。プロトコール治療中止となった。
- 3) 登録時不適格：プロトコールで規定された方法（全例で施行）と規準により登録前に発生した情報が、患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。  
例) 規定どおり登録前に行っていたCT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合（担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する）。
- 4) 違反登録：患者選択規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

#### 18.1.4 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表医師、研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反 violation

担当医/施設に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

## 2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

① 逸脱：望ましくないもので減らすべきもの

② 逸脱（やむを得ない）：積極的に減らすほどではないもの（例：年末年始による延期など）

③ 逸脱（臨床的に妥当）：担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの（再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの）

※ 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱（臨床的に妥当）」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

## 3) 許容範囲（の逸脱） acceptable deviation

TORG グループ、または研究代表医師/研究事務局間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

## 18.2 監査

本試験が適正に実施されたか否かを確認し、データの信頼性を保証することを目的として、必要に応じ監査を行う。データセンターによるデータマネジメント上、重大なプロトコル違反、問題のあるプロトコル逸脱が多く発生した場合には、研究代表医師、研究事務局、統計責任者、TORG 事務局の協議の上で監査を実施することを検討する。その他、TORG の規定として定期的に計画される施設監査も併せて実施する。

TORG 事務局が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、施設研究分担医師リストの確認、CRB の承認文書の確認、同意説明文書の確認、症例報告書の記入データと診療録の照合（原資料の直接閲覧）等を実施する（監査手順書参照）。結果に関しては効果・安全性評価委員会の指示のもと、必要に応じて CRB での評価を依頼する。

## 19 研究組織

### 19.1 本試験の主たる研究資金源

アストラゼネカ株式会社

本試験は、アストラゼネカ株式会社の提供する Externally sponsored scientific research より資金提供を受け実施する。

(<https://www.astrazeneca.com/partnering/externally-sponsored-scientific-research.html>)

### 19.2 研究グループ

特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）は胸部悪性腫瘍（特に肺がん）に対し、多施設共同の臨床試験を遂行しながら、より良い治療の開発を目指す特定非営利活動法人である。本試験は、TORG の研究組織を用い、TORG の定める諸規定に従って行われる

(<http://www.torg.or.jp/>) 理事長 岡本 浩明

### 19.3 研究代表医師

久保田 馨

日本医科大学付属病院 呼吸器内科

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

電話：03-3822-2131 FAX：03-5685-3075 E-mail：kkubota@nms.ac.jp

#### 19.4 研究事務局

中道 真仁  
 日本医科大学付属病院 呼吸器内科  
 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5  
 TEL : 03-3822-2131 (代表) FAX : 03-5685-3075  
 E-mail: snakamichi@nms.ac.jp

#### 19.5 試験参加施設

試験参加施設は j RCT と TORG ホームページ (<http://www.torg.or.jp/>) に情報公開される。別紙 1\_実施医療機関参照

#### 19.6 効果・安全性評価委員会

##### 19.6.1 効果・安全性評価委員会の職務

効果・安全性評価委員は本試験組織とは独立した諮問先であり、その主たる職務は下記のとおりである。

- 1) 本試験による有害事象の発現報告を研究代表医師から文書にて諮問された場合、意見を述べる。
- 2) プロトコールの内容変更の際、研究代表医師より「プロトコール改訂申請」を受けた場合、改正または改訂につき意見を述べる。
- 3) 試験の途中で、試験全体を中止せざるを得ない状態が生じた場合、意見を述べる。
- 4) その他研究代表医師、または試験参加施設より効果・安全性評価委員会の意見を求められた場合、意見を述べる。

##### 19.6.2 効果・安全委員会委員会

委員長 日本・多国間臨床試験機構 河原 正明  
 委員 東京医科大学 臨床腫瘍科 吉村 明修  
 委員 信州大学医学部 包括的がん治療学教室 神田 慎太郎

#### 19.7 登録・CRF 送付、SAE 報告先

データセンター (TORG 事務局)  
 モニタリング責任者: 田邊由美子  
 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-1-2 LA PRYLE 新横浜 822  
 TEL : 045-534-4112 FAX : 045-479-8948

公式ホームページ <http://www.torg.or.jp/>  
 研究・開発計画支援担当者: 嘉代博之

#### 19.8 中央画像判定業務支援

レギュラス株式会社  
 〒108-0074  
 東京都港区高輪 3-11-5 IEI イマス高輪ビル 6 階 A

#### 19.9 統計解析責任者

公立大学法人 横浜市立大学医学部 臨床統計学 客員講師 三角俊裕

#### 19.10 TORG 監査責任者

TORG 監査委員会委員長 滋賀医科大学医学部附属病院 醍醐 弥太郎

#### 19.11 調整管理実務担当者

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 中道 真仁

#### 19.12 プロトコール作成者

日本医科大学付属病院 呼吸器内科 中道 真仁 / 久保田 馨

## 20 研究結果の発表と研究の終了

### 20.1 論文および学会発表

研究事務局は最終解析レポートをもとに最終解析レポート発行日から1年以内に論文を投稿する。主たる公表論文は英文誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる公表論文（primary endpoint の結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表医師、統計解析責任者とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終筆者は、グループ代表者とする。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表医師はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

主たる学会発表は（複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表医師、登録数の多い研究責任医師または分担医師の中から持ち回りで発表を行なう事とする。発表者は研究代表医師がグループ代表者の了解を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。

### 20.2 総括報告書

研究事務局は、最終解析レポートを元に最終解析レポート発行日から半年以内に、本試験の対象の背景情報、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、改訂・改正状況、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」を作成する。

総括報告書は、研究代表医師、グループ代表者の承認を得た後、最終解析レポートと共に CRB へ提出する。

研究代表医師、研究事務局は CRB の承認が得られてから1ヶ月以内に、総括報告書の概要（規則第24条別紙様式1終了届出書）を jRCT に公開する。（論文未公表の場合には、jRCT の概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行なう）。jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書は、各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

### 21 利益相反（Conflict of Interest : COI）に関する事項

本試験に関わる COI の管理については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」（別紙2）に従う。グループ代表、研究代表医師、研究事務局それぞれの COI については、TORG のホームページ web サイトにおいて一覧を公開する。

### 22 知的財産について

22.1. 本臨床試験により得られたデータ等に関する権利は、TORG 及び研究代表医師に帰属する。ただし、TORG 及び研究代表医師は、アストラゼネカ株式会社（以後 AZKK）からの要求があったときは AZKK に対して本試験データ等を開示又は提供すること、及び、AZKK がその本試験データ等を使用することを了解する。

22.2. デュルバルマブに関する発明に関する権利（特許を受ける権利、特許権、著作権その他の知的財産権が含まれる。）は、AZKK に帰属する。

### 23 研究の登録

本臨床試験は、試験実施に先立ち、事前に jRCT に登録する。

### 24 参考文献

- [1] 厚生労働省大臣官房 統計情報部、人口動態統計（確定数）の概況 平成29年
- [2] EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2018 年版  
([http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3))
- [3] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 2181-90.
- [4] Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with

- unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3739-45.
- [5] Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3299-306.
- [6] Kubota K, Shimokawa T, Yamada K et al. Randomized phase II trial of S-1 plus cisplatin or docetaxel plus cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer (TORG1018). *J Clin Oncol* 2017;35(supple):abstr 8534.
- [7] Sekine I, Noda K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2004;95:691-5.
- [8] Naito Y, Kubota K, Nihei K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:617-22.
- [9] Liang J, Bi N, Wu S et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017;28:777-783.
- [10] Senan S, Brade A, Wang LH et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:953-62.
- [11] Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 1452-60.
- [12] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) : a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 187-99.
- [13] Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 110-5.
- [14] Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009; 91: 282-7.
- [15] Pan Y, Brink C, Knap M, et al. Acute esophagitis for patients with local-regional advanced non small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016; 118: 465-70.
- [16] Ming X, Feng Y, Yang C, et al. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. *Medicine (Baltimore)* . 2016; 95: e5051.
- [17] Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 56-62.
- [18] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
- [19] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-2350.
- [20] Murakami S, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab as consolidation therapy after chemoradiation in patients with locally advanced, unresectable NSCLC (ESMO Asia 2017 Congress, 4030) . *Ann oncol*. 2017; 28 (suppl\_10) .mdx670.
- [21] Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014;74:5458-68.

- [22] Faivre-Finn C, Spigel D.R., Senan S, et al. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Annals of Oncol* 2018;29(suppl\_8):viii488-viii492.
- [23] 医薬品の添付文書情報  
 ([http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))
- [24] SWOG Statistical Tools <https://stattools.crab.org>
- [25] 臨床・病理 肺癌取り扱い規約【改訂第8版】 日本肺癌学会編
- [26] RECIST ガイドライン (version 1.1) 日本語訳 JCOG 版 ver1.0  
[http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J\\_20100810.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf)
- [27] ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳  
[http://www.jcog.jp/doctor/tool/C\\_150\\_0050.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/C_150_0050.pdf)
- [28] 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版(略称:CTCAE v5.0 - JCOG)  
[http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J\\_20181106\\_v21\\_1.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20181106_v21_1.pdf)
- [29] シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き 日本肺癌学会  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1022.pdf>
- [30] 制吐薬適正使用ガイドライン ver. 2.2 日本癌治療学会.  
[http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html#nav\\_01](http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html#nav_01)
- [31] 肺癌患者におけるPD-L1検査の手引き 第1版 (日本肺癌学会)  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1400.pdf>
- [32] 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き 第4.2版 (日本肺癌学会)  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/EGFR手引き%E3%80%804.2版%283%29.pdf>
- [33] 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第3.1版 (日本肺癌学会)  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1039.pdf>
- [34] 肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き 第1版 (日本肺癌学会)  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf>
- [35] 肺癌患者におけるBRAF遺伝子変異検査の手引き 第1版 (日本肺癌学会)  
<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1620.pdf>
- [36] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- [37] ヘルシンキ宣言人間を対象とする医学研究の倫理的原則  
<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- [38] 厚生労働省ホームページ 特定臨床研究法について  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

## 実施計画書改訂履歴

2018年4月25日 コンセプト提出  
 2019年4月2日 TORG理事会承認  
 2019年4月5日 TORGプロトコール承認  
 2019年6月24日 プロトコールVer1.00  
 2019年8月5日 CRB継続審査  
 2019年9月2日 CRB承認 Ver1.01  
 2019年11月20日作成 Ver1.10  
 2019年12月2日 CRB承認 Ver1.10  
 2020年6月22日改訂 Ver1.20  
 2020年7月6日 CRB承認 Ver1.20  
 2021年11月15日改訂 Ver1.30  
 2021年12月6日 CRB承認 Ver1.30

## 別紙

以下の内容については別紙にて定める。

別紙1：実施医療機関

別紙2：特定臨床研究法取り扱い規定

- 別紙 3：有害事象報告取り扱い規約
- 別紙 4：デュルバルマブ毒性ガイドライン
- 付録 A：本試験で用いる規準・定義
- 付録 B：併用療法および支持療法

**付表：略語集**

TORG：Thoracic Oncology Research Group 特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構  
 NSCLC：非小細胞肺癌/non-small cell lung cancer  
 EGFR：上皮成長因子受容体/Epidermal Growth Factor Receptor  
 TKI：チロシンキナーゼ阻害剤/Tyrosine Kinase Inhibitor  
 ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase  
 ROS1：C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase  
 TPS：Tumor Proportion Score  
 ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group  
 PS：Performance Status  
 ORR：奏効割合/Objective response rate  
 PFS：無増悪生存期間 Progression Free Survival  
 QOL：生活の質/Quality of Life

～抗悪性腫瘍薬関連～

CDDP：シスプラチン/Cisplatin  
 CBDCA：カルボプラチン/Carboplatin  
 PTX：パクリタキセル/Paclitaxel  
 S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム/Tegafur・Gimeracil・Oteracil  
 VNR：ビノレルビン/Vinorelbine  
 DTX：ドセタキセル/Docetaxel

AUC：血中濃度時間曲線下面積/Area Under the concentration-time Curve

\* CBDCA は開発時の薬物動態データによりその消失クリアランスが糸球体濾過量 (GFR) と強く相関しており、また遊離 CBDCA の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と投与量の間には線形性があることが示されている。これらのことから目標 AUC 値と患者の GFR 値から CBDCA の用量を求める Calvert の式により CBDCA の投与量を設定することが一般的である。GFR 値はその利便性から肺癌領域においては Cockcroft-Gault の予測式による値を用いることが多い。

- Calvert の式  $CBDCA(mg) = target\ AUC \times (GFR+25)$
- Cockcroft-Gault の式  $Ccr(ml/min) = (140-Age) \times Weight / 72 \times 血清クレアチニン$  (女性の場合は  $\times 0.85$ )