

2025 年 1 月 14 日

JCOG1916研究代表者 渡辺 俊一

JCOG1916研究事務局 中川 加寿夫

JCOG1916研究事務局 石倉 聡

JCOG1916の研究概要と研究経過(試験中止)報告

「病理学的 N2 非小細胞肺癌に対する術後放射線治療に関するランダム化比較第 III 相試験」

平素より本試験にご協力頂き感謝申し上げます。

本試験は、開始後 2.5 年の時点で JCOG ポリシーにおける「登録不良による試験早期中止の判断規準」に該当する登録進捗状況であったため、適格性の拡充などのプロトコル改訂を行い、また JCOG 肺がん外科グループ班会議、コアメンバー会議、メーリングリストでの配信により登録促進に向けたアナウンスを行いましたが、登録状況は改善しませんでした。そのため、本試験が完遂できる見通しが立たず、試験継続は不可能であると判断し、試験早期中止の方針といたしました。この度、JCOG 効果・安全性評価委員会に試験早期中止願いを提出し、2024 年 12 月 20 日に試験早期中止が承認となり、同日をもって本試験の中止を決定したことをご報告いたします。

この報告を受けた研究責任医師におかれましては、遅滞なく各医療機関の管理者にご報告頂きますようお願い申し上げます。なお、「試験中止」であり「研究終了」でないため、「研究終了届」ではなく「試験中止報告届」であることにご留意頂きますようお願いいたします。施設において「研究終了」の手続きを行なった場合、その施設における今後の追跡調査が不可能になります。お間違えのないよう宜しくお願いいたします。

また本試験への登録は中止となりますが、今後プロトコルを改訂し、当初の予定通り、登録終了後 5 年間の追跡調査は行う予定です。本試験には 64 名の患者さんにご参加いただきましたが、試験治療である術後放射線治療の優劣は明らかにすることはできません。ご参加いただいた患者さんにこの場を借りて御礼申し上げますとともに、研究代表者および研究事務局の力及ばず、試験早期中止という結果になってしまいましたこと、心よりお詫び申し上げます。

以下に今回の経緯の詳細をご説明いたします。

本試験は 2021 年 1 月に予定登録数 330 人で開始致しました。開始後 2.5 年の時点で JCOG ポリシーにおける「登録不良による試験早期中止の判断規準」に該当する登録進捗状況であったため、2023 年 9 月 16 日の第 124 回 JCOG 運営委員会にて審議が行われ、試験の継続が承認されました。その後、プロトコル改訂を行い、2024 年 2 月より PD-L1 陽性(PD-L1 発現 1%以上)例については、後治療として、アテゾリズマブ単剤療法を許容することとしました。しかしながら、その後の登録数は 2 例のみであり、登録数は改善しませんでした。

登録不良の原因を精査するため、JCOG 肺がん外科グループで、今回 2024 年 1 月 1 日～2024 年 8 月 31 日における cN0-1pN2 例の患者数を調査しました(登録可能 52 施設中 49 施設より回答)。その結果、該当患者は 8 か月間で 171 例であり、すなわち 256 例/年の見込みとなります。これは試験立案時に参考にした 2016～2017 年の同グループの該当患者 483 例/年の 53%となっております。なお 2022 年 5 月 1 日～2022 年 12 月 31 日における適格性調査では、8 か月間で cN0-1pN2 例は 236 例であり、354 例/年の見込みとなっております。その時点においても、cN0-1pN2 例が試験立案時の見込みより減少しておりましたが、今回の調査では、さらに減少していることが判明しました。

また今回の調査では、49 施設中 21 施設から、患者数だけではなく、更に詳しい患者データをいただ

きましたが、21 施設の cN0-1pN2 例、79 例中、本試験の適格となる可能性がある術後化学療法施行例は、11 例(14%)でした(術後補助化学療法施行割合は、本試験の立案時には、2010 年の肺癌登録のデータを参照し 68%と設定)。

このように、本試験の対象となる cN0-1pN2 かつ術後補助化学療法施行例が、試験立案時よりも大幅に減少しております。術前病期診断精度の向上や肺癌手術患者の高齢化など、疾患構造の変化が主な原因であると考えられます。さらに、免疫チェックポイント阻害薬による術前治療例の増加も影響している可能性があります。そのような現状では、今後も登録状況の改善は見込むことはできないため、試験継続は不可能であると考え、この度本試験を中止することに決めました。

研究の概要

目的

病理学的 N2、III 期非小細胞肺癌を対象として、試験治療である術後補助化学療法後の放射線治療が、標準治療である術後補助化学療法後の無治療経過観察に比べて、無再発生存期間において優っていることを検証する。

対象

- 1) 手術での切除検体にて病理学的に非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) 臨床的 N0-1 かつ病理学的 N2 である。ただし、2b 領域のリンパ節転移陽性例は除外する。
- 3) 手術での切除検体にて病理学的に完全切除(R0)*が確認されている。
※ 完全切除とは、肉眼的かつ組織学的に完全に肺癌が切除された場合をいう。R1(cy+)は許容する。組織学的に癌の遺存を認めた場合は「非完全切除」である。
- 4) 原発巣と同時に切除された病変以外に副腫瘍を認めない。副腫瘍とは、原発巣を除くすべての腫瘍性結節を指すが、10 mm 未満の pure GGN や陳旧性結核、肺内リンパ節、器質化肺炎などの充実性結節は副腫瘍とはしない。
- 5) 肺葉切除(2 葉切除を含む)または区域切除が行われている。全摘例は除外する。
- 6) 系統的リンパ節郭清もしくは選択的リンパ節郭清が行われている。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 8) 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)。
- 9) 今回の手術を除き、肺区域切除、肺葉切除のいずれの既往もない(肺楔状切除は許容する)。
- 10) 今回の術後補助化学療法を除き、他がん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療のいずれの既往もない。ただし内分泌療法、鎖骨上窩や胸部の照射以外の放射線治療の既往は許容する。
- 11) シスプラチン+ビンoreルビン、シスプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ペメトレキセド*のいずれかによる術後補助化学療法が 1 コース以上行われており、以下の①②を両方とも満たす。

※ シスプラチン+ペメトレキセドは、保険適用が認可された後に、本試験の術後補助化学療法として許容する。

- ① 術後補助化学療法で、Grade 4 の非血液毒性*を認めていない。ただし、一過性の臨床検査値異常(電解質異常、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、コレステロール増加、高トリグリセリド血症、高尿酸血症)は許容する。

※ 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 術後補助化学療法による薬剤性肺臓炎の発症歴がない。

12) 術後補助化学療法終了後 56 日以内(最終投与日を day 0 として day 56 まで)である。

13) 術後補助化学療法後の胸腹部造影 CT、頭部造影 MRI(または頭部造影 CT)にて、明らかな再発を認めない。

なお、再発の有無の検索には造影検査が望ましいが、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検査が不可能な場合や造影剤使用拒否の場合は単純 CT や単純 MRI も許容する。

14) CT 画像所見および病理学的所見にて明らかな間質性肺炎像を認めない。

15) 放射線治療担当医にコンサルトを行い、プロトコールに従って放射線治療が可能と判断されている。

16) 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 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (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 $\geq 8 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑧ $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ (室内気)(SpO_2 の測定値は必ず診療録に記録すること)

17) 術前評価時の安静時 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治療が必要ではないと判断された場合は適格とする。

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。

エンドポイント

Primary endpoint: 無再発生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、B群の放射線治療完遂割合、早期有害事象発生割合、B群の晩期有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、局所再発発生割合

治療

A 群: 術後補助化学療法後の無治療経過観察

- ① 登録後は再発を認めるまで無治療で経過観察する。
- ② 登録時点でプロトコール治療は完了となる。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。ただし、PD-L1陽性例(PD-L1発現1%以上)については、各施設の方針に基づいて、後治療としてのアテゾリズマブ単剤療法を許容する。

B 群: 術後補助化学療法後の放射線治療

- ① 登録後14日以内に放射線治療を開始。
放射線治療の線量は1回2 Gy、総線量54 Gyとする。
- ② 放射線治療をすべて終了した場合をプロトコール治療完了とする。

※ 両群共に、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。ただし、PD-L1 陽性例(PD-L1 発現 1%以上)については、各施設の方針に基づいて、後治療とし

てのアテゾリズマブ単剤療法を許容する。

登録数、登録期間、追跡期間

登録数: 64人(予定登録数: 300人)

登録期間: 3年11か月(予定登録期間: 7年)

追跡期間: 登録終了後5年、最終解析: 2029年12月を予定(次回プロトコルを改訂予定)

総研究期間: 10年

研究の経過

登録開始日

2021年1月5日

登録終了日

2024年12月16日

試験進捗状況

2022年6月17日 プロトコル改訂: 適格規準における頭部画像検査についての記載整備、適格規準における完全切除についての記載の補足、胸部単純 X 線の実施時期の変更、副次的解析における放射線治療の品質管理・品質保証活動で提出された資料の利用について、Lung ART 試験の解釈と対応について、記載の整備など

2023年9月16日 患者登録不良による試験早期中止ルールに該当するため、第145回 JCOG 運営委員会で、試験継続審議が行われ、研究の継続が認められた。

2024年2月16日 プロトコル改訂: 後治療におけるアテゾリズマブ療法の規定追加と登録期間の延長、区域切除の許容について、活動性重複がんの定義についての変更など

2024年12月16日 JCOG 効果・安全性評価委員会へ試験早期中止願提出

2024年12月18日 患者登録中止

試験の中止

2024年12月20日に JCOG 効果・安全性評価委員会で試験早期中止願が受理されたため、患者登録を中止した。2025年1月14日付けの試験中止報告書が2025年1月15日に提出された。