

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
肺がん外科グループ

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG2317

切除可能な臨床病期 II-III 期非小細胞肺癌に対する術前療法後手術と

手術先行療法に関するランダム化比較第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.1

Neoadjuvant Chemotherapy with Immune Checkpoint Inhibitor Followed by Surgery
vs. Upfront Surgery in Patients with c-stage II-III Non-small-cell Lung Cancer

略称:NATCH-ICI

グループ代表者:渡辺 俊一

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科

研究代表者(研究代表医師):津谷 康大

近畿大学病院 外科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

研究事務局:濱田 顕

近畿大学病院 外科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

2024年2月21日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2317)

2024年12月2日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

2025年2月3日 ver.1.0.1 修正 JCOG データセンター長 確認

2025年3月4日 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会 承認

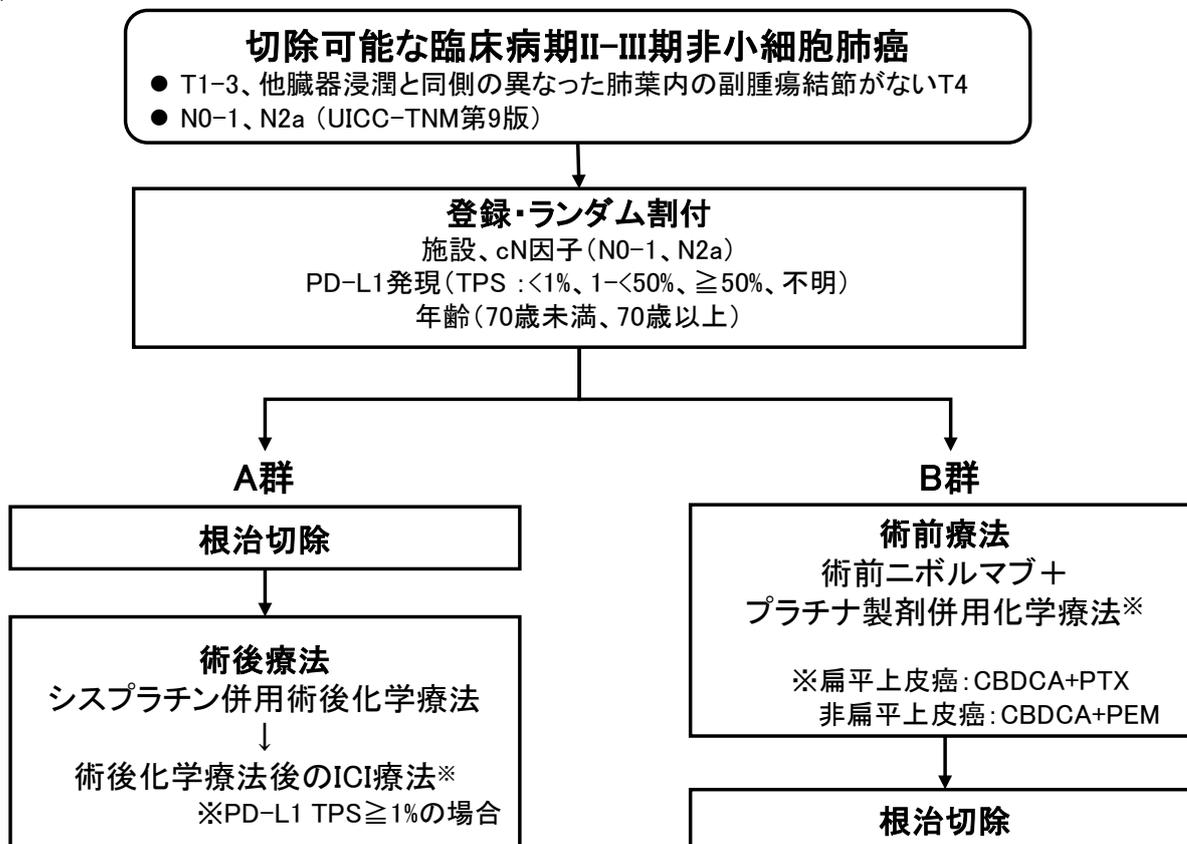
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

研究名称:「切除可能な臨床病期 II-III 期非小細胞肺癌に対する術前療法後手術と手術先行療法に関するランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「臨床病期 II-III 期肺癌に対する術前療法後手術の有効性を検証する第 III 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除可能な臨床病期 II-III 期非小細胞肺癌患者に対する術前療法後手術が、標準治療である手術先行療法に対して全生存期間(OS: overall survival)において優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間(OS: overall survival)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)

累積局所再発割合、累積遠隔再発割合、

遠隔再発までの時間(TTDM: time to distant metastasis)、

術前療法における奏効割合、病理学的完全奏効割合、病理学的奏効割合、

完全切除割合(R0 割合)、治療完遂割合、有害事象発生割合

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

- 1) 原発巣、またはリンパ節※からの組織診、生検、細胞診により非小細胞肺癌の確定診断が得られている(「3.4.1 生検・細胞診に基づく組織分類(WHO 分類第 5 版)」および「3.4.2. 組織分類(WHO 分類第 5 版)」参照)。

※ 組織診、細胞診で組織型が異なる場合は、①組織診、②細胞診の優先順で組織型を選択する。

- 2) 胸部造影 CT※¹、PET/CT、脳造影 MRI または脳造影 CT※¹、N2 ではリンパ節からの組織診、生検、細胞診を行い、以下の①～③をすべて満たす切除可能な臨床病期 II-III 期(UICC-TNM 分類第 9 版)であると診断されている。

① 原発巣について、以下のすべてを満たす

- i) 横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節のいずれも認めない

- ii) 肺尖部胸壁浸潤癌ではない
- ② 所属リンパ節について、以下のいずれかを満たす※2※3
 - i) N0-1
 - ii) 節外浸潤を認めない N2a(UICC-TNM 分類第 8 版では single station の N2)、かつ N2 に相当するリンパ節で組織学的に転移が確認されている
- ③ 肺葉切除(二葉切除を含む)により根治切除が可能と判断される
 - ※1 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/MRI が不可能な場合や造影剤使用拒否の場合は単純 CT/MRI も許容する
 - ※2 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
 - ※3 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) EGFR 遺伝子変異(exon 19 欠失変異または L858R 変異)、ALK 融合遺伝子が陰性または不明である。
- 4) 登録日の年齢が 18 歳以上である。
- 5) 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)。
- 6) PD-L1 の発現は問わない。
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて 2 年以内に内分泌療法以外の薬物療法(細胞傷害性抗がん薬・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬)の既往がない。
- 9) 開胸手術の既往がない。ただし、以下の既往はあってもよい。
 - ① 胸腔鏡によるブラ切除
 - ② 肺・食道・縦隔切除を伴わない胸腔鏡手術(例: 胸膜生検)
 - ③ 病変と対側の良性腫瘍に対する楔状切除
- 10) 他のがん種に対する治療も含めて放射線治療の既往がある場合、胸部(肺・肺門・縦隔)が照射野に含まれていない。
- 11) 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。
- 12) 胸部 CT にて間質性肺炎または肺線維症を認めない。
- 13) 自己免疫疾患※がない、および慢性的また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、内服治療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(天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)はあっても良い。
 - ※ 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、尋常性白斑など。
- 14) 肺葉切除耐術であると判断される。すなわち、以下のすべてを満たす。
 - ① 術後予測 1 秒量(FEV1.0)※ ≥ 800 mL
 - ② 術前安静時かつ室内気 SpO₂ が 93%以上である(安静時 SpO₂ が 93%未満の場合 PaO₂ が 65 torr 以上である)
 - ※ 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
 - ※ 全区域数は 18 とし、予定切除区域数は肺葉切除を行うと仮定した際に切除する区域の数とする。ただし、楔状切除の既往がある場合に、楔状切除された区域を全区域数から差し引く必要はない。
- 15) 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 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン ≥ 9.0 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 ≤ 2.0 mg/dL
 - ⑤ AST ≤ 100 U/L
 - ⑥ ALT ≤ 100 U/L

- ⑦ クレアチンクリアランス ≥ 50 mL/min (Cockcroft-Gault 式による推定値または 24 時間蓄尿法。Cockcroft-Gault 式による推定値は必ず診療録に記載すること。24 時間蓄尿法では体表面積補正は行わないこと)。

推定値で 50 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿法による実測値で 50 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

Cockcroft-Gault 式

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

- 16) 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。

0.4. 治療

A 群: 手術+術後療法

- 1) 手術

- 2) 術後療法

PD-L1 陽性の場合: CDDP+VNR 療法→アテゾリズマブ単剤療法

PD-L1 陰性の場合: CDDP+VNR 療法

CDDP+VNR 療法(3 週 1 コース) 最大 4 コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
シスプラチン	80 mg/m ²	点滴静注	day 1
ビノレルビン	25 mg/m ²	点滴静注	day 1, 8

アテゾリズマブ単剤療法(3 週 1 コース) 最大 16 コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
アテゾリズマブ	1,200 mg/body	点滴静注	day 1

B 群: 術前療法+手術

- 1) 術前療法

扁平上皮癌の場合: ニボルマブ+CBDCA+PTX 療法

非扁平上皮癌の場合: ニボルマブ+CBDCA+PEM 療法

- 2) 手術

ニボルマブ+CBDCA+PTX 療法(3 週 1 コース) 最大 3 コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ニボルマブ	360 mg/body	点滴静注	day 1
カルボプラチン	AUC = 6	点滴静注	day 1
パクリタキセル	200 mg/m ²	点滴静注	day 1

ニボルマブ+CBDCA+PEM 療法 最大 3 コース(3 週 1 コース)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ニボルマブ	360 mg/body	点滴静注	day 1
カルボプラチン	AUC = 6	点滴静注	day 1
ペメトレキセド	500 mg/m ²	点滴静注	day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 330 人

予定登録期間: 5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 9 年

臨床研究の開始予定日 2025 年 4 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2034 年 3 月 31 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.13.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)