

**WJOG0105LFS**

切除不能 期非小細胞肺癌に対する  
マイトマイシン/ビンデシン/シスプラチンと  
イリノテカン/カルボプラチンと  
パクリタキセル/カルボプラチンと同時放射線治療の  
第 相無作為化比較試験の長期生存の追加解析

**試験実施計画書**

Long term follow-up protocol of phase III study comparing second- and  
third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy  
in unresectable stage III non-small cell lung cancer.

**【WJOG 理事長】**

中川 和彦

近畿大学医学部附属病院

〒589-0014 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel: 072-366-0221 FAX: 072-360-5000

**【WJOG 呼吸器グループ代表】**

山本 信之

和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

〒641-8509 和歌山県 和歌山市紀三井寺 811-1

Tel:073-441-0619 FAX:073-446-2877

**【研究代表者】**

坪井正博

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:04-7133-1111 FAX:04-7131-4724

e-mail: mtsuboi@east.ncc.go.jp

**【研究事務局】**

善家義貴

がん・感染症センター都立駒込病院 呼吸器内科

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

TEL:03-3823-2101 FAX:03-3824-1552

e-mail: yzenke@cick.jp

2018年1月13日 常任理事会承認(Ver.1.00)  
(実施計画書改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000030811

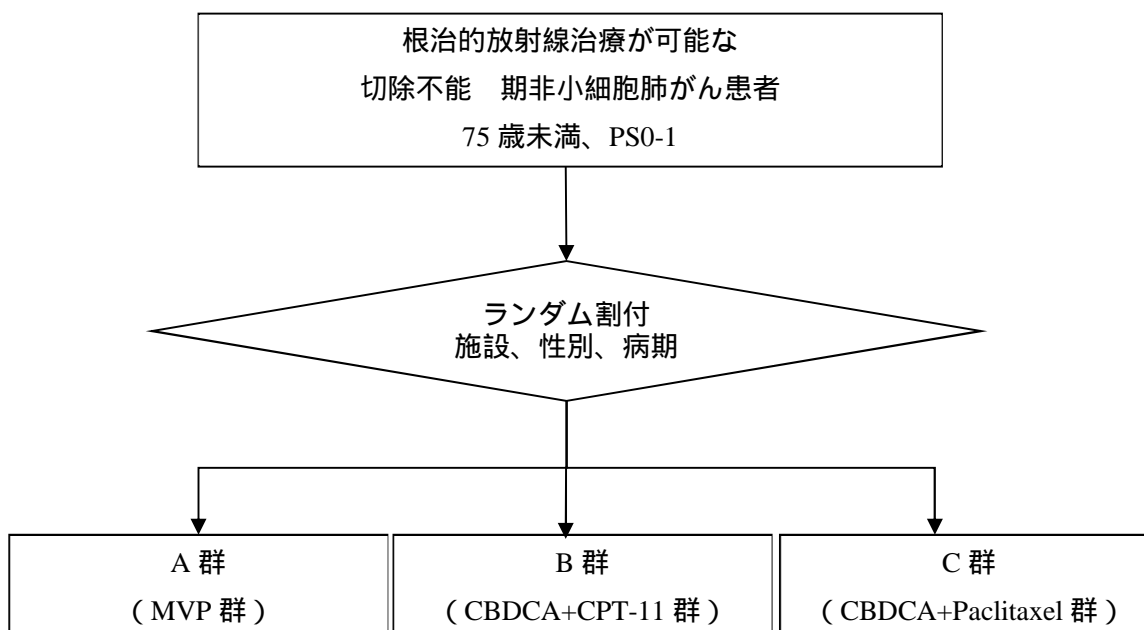
## 【目次】

1. 目的	3
2. 元研究の概要と結果の要約	3
3. 本追加研究の背景	4
4. 調査症例数	4
5. 研究期間	4
6. 研究参加	4
7. 解析項目	5
8. 倫理的事項	6
9. 利益相反（Conflict of interest: COI）に関する事項	7
10. モニタリングと監査	7
11. データの取り扱いおよび記録の保存	7
12. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了	8
13. 研究の費用負担	8
14. 研究結果の公表と成果の帰属	8
15. 研究実施体制	9
16. 施設および施設代表者名	11
17. 文献	12
18. 実施計画書改訂履歴	12

## 1. 目的

本研究は、切除不能局所進行非小細胞肺癌患者を対象に本邦で施行された、マイトマイシン/ビンデシン/シスプラチンとイリノテカン/カルボプラチンとパクリタキセル/カルボプラチンの化学療法と同時放射線治療の第3相無作為化比較試験(WJTOG0105)における化学放射線療法の長期治療成績を調査することを目的とする。本対象は標準治療である化学放射線療法により根治を目指す集団であるが、5年生存割合は20%前後であり満足のものではなく、さらに5年以降に再発する例も実地臨床ではしばしば遭遇する。これまでに世界的にも同集団に対する化学放射線療法後の長期治療成績に関する詳細な報告はない。従って、本邦最大規模で行われた本研究において長期治療成績、問題点を明らかにすることで、新規治療法の開発に貢献することを目指す。

## 2. 元研究の概要と結果の要約



上記治療を、Chemoradiotherapy 期および Consolidation 期について行う。

WJTOG0105 試験は、切除不能 III 期非小細胞肺癌 276 例を対象に、カルボプラチン (CBDCA) とパクリタキセル (PTX) 併用化学療法と放射線療法の併用時期を検討する第 II 相試験 (LAMP 試験) で<sup>1)</sup>、地固め化学療法群で成績が良好であることに着目し、CBDCA+PTX の効果を検証する試験を行った。非小細胞肺癌 456 例を対象に、MVP 療法、CBDCA+CPT-11 療法、CBDCA+PTX 療法の 3 つの群に分け、放射線併用化学療法を検討する第 III 相試験であった。その結果、MVP 群、CBDCA+CPT-11 群、CBDCA+PTX 群の奏効割合は 66.4%、56.5%、63.3%、生存期間中央値 (MST) は 20.5 ヶ月、19.8 ヶ月、22.0

ヶ月であった。この試験は CBDCA+CPT-11 群、CBDCA+PTX 群の MVP 群に対する全生存期間における非劣性を証明するデザインであった。MVP 群に対して、CBDCA+PTX 群の非劣性は統計学的に証明できなかったものの、両群の生存曲線がほぼ同じで、長期生存率では CBDCA+PTX 群でやや優れていた<sup>2</sup>。また毒性に関しては MVP 群で、グレード 3 以上の好中球減少が 95.9%、発熱性好中球減少症が 30.8 で認められ、他の群と比較し有意に多い結果であった。これらの結果を受けて、我が国では、奏効割合、MST も良好であり、毒性も優れていた CBDCA+PTX 群が III 期非小細胞肺癌の化学放射線療法における標準治療の 1 つとして位置づけられている。

### 3. 本追加研究の背景

切除不能局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法である。前述の WJTOG0105 では、CBDCA+PTX+TRT 療法の MST は 22 カ月で対照群とほぼ同等であり、毒性も全体的に軽度であった<sup>2</sup>。また国内で行われたもう一つの第 III 相試験では、対照群の MVP 群に対して CDDP+DTX 群が奏功割合、2 年生存割合ともに良好な治療成績であった<sup>3</sup>。以上の結果より、2016 年度版の日本肺癌学会診療ガイドラインでは、併用する化学療法としてプラチナ製剤と第 3 世代抗がん剤である PTX,DTX が推奨されている。しかし、これらの臨床試験の成績では、生存期間中央値は約 20 カ月、5 年生存割合は 15~20% 程度であり満足できるものとは言えない。また、5 年以降の生存、再発の詳細な報告はなく、我が国の CDDP+VNR+TRT の単アームの長期フォローアップの後解析では、5 年生存割合 25.2%、7 年生存割合 23.2%と報告されているが、さらに長期の再発や再発後の治療については報告されていない<sup>4</sup>。実地臨床では治療開始後 5 年、あるいは 10 年での再発例もしばしば経験し、治療方針に苦慮することもある。また同対象集団に対する化学放射線治療の第 3 相試験は治験を中心に行われているが、全生存期間の解析には今後更に数年かかることが予想される。したがって、過去に行われた国内最大規模の第 3 相試験である WJTOG0105 試験の長期フォローによる生存あるいは、再発の詳細を明らかにすることで、治癒を目標とする本対象疾患に対して、治療成績の向上のための新規治療開発の一助となると思われる。

### 4. 調査症例数

WJTOG0105 に登録された全登録例のうち、有効解析対象例 A 群:146 例, B 群:147 例, C 群:147 例

### 5. 研究期間

2018 年 1 月 15 日から追跡調査回収後 1 年まで

### 6. 研究参加

本試験は WJTOG0105 の追跡研究であるので、参加施設は WJTOG0105 に症例登録した

施設に限定する。また、症例登録のあった施設には本研究への参加を要請する。

#### 6.1. 参加手続き

本研究の実施計画書がWJOG（常任）理事会で承認された後、WJOGデータセンターがWJTOG0105に症例登録のあった施設の施設代表ならびに施設連絡責任者に実施計画書と参加申込書を送付する。

#### 6.2. 登録手順

施設代表医師は、参加申込書及び合意書をWJOG宛に提出した後、研究実施計画書および説明文書が施設審査機関に承認されたことを示す文書をWJOGにFAX送信する。

WJOGは、当該施設よりWJTOG0105試験に登録された症例登録番号を参加施設へ通知する。

参加施設は、施設審査機関での規定に従い、本試験に協力可能な症例の登録番号をWJOGデータセンターへ登録する。WJOGは、内容を確認し、登録番号を明記した「登録結果通知」を登録医師宛てに発行する。この送付をもって登録とする。

#### 6.3. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400 FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金、9時～17時（祝祭日、年末年始12/29-1/3を除く）

#### 6.4. 注意事項

- 1) WJOG から送付された「登録結果通知」は、登録施設にて保管する。
- 2) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 3) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかにWJOGに連絡する。

### 7. 解析項目

#### 7.1. 治療群別のOS

##### 1) 生存曲線の推定

A群（MVP群）、B群（CBDCA+CPT-11群）、C群（CBDCA+PTX群）それぞれにおいて、Kaplan-Meier法により生存曲線を作成し、log-rank検定を用いて群間比較（A群 vs. B群、A群 vs. C群、B群 vs. C群）のp値を算出する。ただし、検定の有意水準は定めない。また、作成された生存曲線に基づいて、生存期間中央値、5年生存率、7年生存率、10年生存率とこれらの95%信頼区間を推定する。なお、生存期間

中央値の 95%信頼区間の算出には Brookmeyer and Crowley の方法を用い、各時点の生存率の 95%信頼区間の算出には Greenwood の方法を用いる。

## 2) ハザード比の推定

Cox 比例ハザードモデルを用いて、群間比較のハザード比とその 95%信頼区間及び p 値を算出する。ここで、A 群を基準とするダミー変数を用いる。検定の有意水準は定めない。

## 3) サブグループ解析

組織型（膵がん、非膵がん）のサブグループごとに、上記 1), 2)と同様の解析を行う。

## 7.2. 治療群別の PFS

6.1 節と同様の解析を行う。ただし、2 年無増悪生存率も加えることとする。

## 7.3. 治療群別の初増悪部位

治療群別に初増悪の部位を集計する。ここでのカテゴリーは、照射野内、照射野外、照射野内 + 照射野外(同時)、増悪前の死亡の 4 カテゴリーである。それぞれの人数を集計し、その割合を算出する。なお、「照射野内 + 照射野外(同時)」に分類される症例は、「照射野内」または「照射野外」には含めない。

組織型のサブグループごとにも同様の集計を行う。

## 7.4. 増悪後の治療内容

治療群別に増悪後の治療内容を集計する。ここでのカテゴリーは、化学療法、救済手術、放射線照射、緩和治療、これら 4 項目に該当しないものの 5 カテゴリーである。それぞれの人数を集計し、その割合を算出する。

組織型のサブグループごとにも同様の集計を行う。

## 7.5. 晩期毒性（遅発性放射線反応）

治療群別に晩期の毒性について集計する。プロトコール規定治療の一部以上が開始された症例すべてを分母として、遅発性放射線反応評価（食道、心臓、肺、皮膚、脊髄）についてそれぞれ NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版による最悪 grade の頻度及び割合を群別に求める。

## 8. 倫理的事項

本研究は既に終了した WJTOG0105 に登録された患者を対象として実施される。患者の同定や照会は、元試験登録時に発行された患者識別コードを用いて行われ、第三者が患者を容易に識別できる情報は WJOG データベースに登録されていない。

## 8.1. 同意の取得

本研究において使用されるデータは、WJTOG0105 参加の際に同意を得た患者から収集されたものであり、追加調査する項目も当初の同意の範囲内にある。したがって、新たに同意取得の必要はない。ただし、施設の方針に従って再同意取得あるいはオプトアウトを行う事は妨げない。

## 8.2. 施設審査機関の承認

本研究に対するデータ提供に先立って、本研究実施計画書が各施設審査機関で審議された後、施設の長の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設の方針に従って保管し、その写しを WJOG へ送付する。WJOG は、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

## 9. 利益相反 (Conflict of interest: COI) に関する事項

本研究に関わる研究者や WJOG 臨床研究を支援する者の利益相反は以下のように管理する。

施設代表医師あるいは研究担当医師等、参加施設での診療において、本研究に関わる者の利益相反 については、参加施設の定めるところに従う。

研究実施責任者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本研究に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。

この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床研究に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

## 10. モニタリングと監査

### 1) モニタリング

本研究は追跡調査であり、モニタリングは実施しない。

### 2) 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

### 3) 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG 施設監査時に原資料等の全ての研究関連記録を直接閲覧に供するものとする。

## 11. データの取り扱いおよび記録の保存

研究実施施設および WJOG は、本研究に係る文書または記録、あるいはその写しに関して、個人情報の保護に注意し、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように取り扱い、以下に定める期日まで保管する。

1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後少なくとも5年が経過した日まで保管する。  
保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG

研究の中止又は終了後少なくとも5年が経過した日まで保管する。  
保管責任者は、データセンター長とする。

**12. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了**

1) 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。

WJOGは、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOGは、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

2) メモランダム

研究実施計画書記載の変更が至急に周知するべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

3) 研究終了

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が(常任)理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

4) 研究終了の報告

本研究終了時は、WJOGより速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

**13. 研究の費用負担**

本試験はWJOG運営資金により運営される。本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

**14. 研究結果の公表と成果の帰属**

1) 結果の公表

結果の公表はWJOG発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。



2) 最終総括報告

最終総括報告は、発表した論文をもってこれに代えることができる。

3) データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、個人情報を除いた本研究データを有償または無償で提供することがある。

4) データの二次利用

本研究で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合、( 常任 ) 理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータを二次利用できる。

5) 知的財産権

本研究の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、研究実行の結果作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

6) 研究計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、WJOG が事前に UMIN 臨床試験登録システム ( UMINCTR ) に登録する。

## 15. 研究実施体制

### 15.1. 研究運営機関

西日本がん研究機構 ( WJOG ) が本研究を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床研究の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

### 15.2. 研究依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group ( WJOG )

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

15.3. 研究代表者

坪井正博

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:04-7133-1111 FAX:04-7131-4724

e-mail: mtsuboi@east.ncc.go.jp

15.4. 研究事務局

善家義貴

がん・感染症センター都立駒込病院 呼吸器内科

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

TEL:03-3823-2101 FAX:03-3824-1552

e-mail: yzenke@cick.jp

15.5. プロトコール評価責任者

武田 晃司 西日本がん研究機構

15.6. 登録および問い合わせ先

WJOG データセンター

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

データセンター責任者：中村 慎一郎

15.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

15.8. 統計解析責任者

千葉 康敬

近畿大学医学部附属病院 臨床研究センター

## 16. 施設および施設代表者名

## 16.1. WJTOG0105 実施施設および施設代表医師名

施設名	科名	施設代表者名
兵庫県立がんセンター	呼吸器内科、放射線治療科	里内 美弥子、辻野 佳世子
近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科	中川 和彦
大阪市立大学医学部附属病院	呼吸器内科	川口 知哉
愛知県がんセンター中央病院	呼吸器内科	樋田 豊明/堀尾 芳嗣
近畿中央胸部疾患センター	内科	安宅 信二
りんくう総合医療センター	肺腫瘍内科	森山 あづさ
大阪市立総合医療センター	腫瘍内科	駄賀 晴子
神戸市立医療センター中央市民病院	呼吸器内科	藤本 大智
岐阜市民病院	呼吸器・腫瘍内科	澤 祥幸
刀根山病院	呼吸器腫瘍内科	横田 総一郎
東海大学医学部附属病院	呼吸器内科	浅野 浩一郎
静岡県立静岡がんセンター	呼吸器内科	高橋 利明
大阪国際がんセンター	呼吸器内科	今村 文生
名古屋医療センター	呼吸器科、臨床腫瘍科	坂 英雄
広島市立広島市民病院	呼吸器内科	岩本 康男
愛知県がんセンター愛知病院	呼吸器内科	奥野 元保
大阪はびきの医療センター	肺腫瘍内科	平島 智徳
熊本地域医療センター	呼吸器内科	柏原 光介
熊本大学医学部附属病院	呼吸器内科	佐伯 祥
熊本中央病院	呼吸器内科	牛島 淳
神戸大学医学部附属病院	呼吸器内科	立原 素子
大阪医科大学附属病院	呼吸器内科・呼吸器腫瘍内科	後藤 功
九州大学病院	呼吸器科	岡本 勇
三豊総合病院	呼吸器科	山地 康文
飯塚病院	呼吸器病センター	海老 規之
大阪急性期・総合医療センター	呼吸器内科	上野 清伸
名古屋掖済会病院	呼吸器内科	山本 雅史
広島赤十字・原爆病院	呼吸器科	山崎 正弘
和歌山ろうさい病院	呼吸器内科	細 隆信
大垣市民病院	呼吸器内科	進藤 丈
大阪大学医学部附属病院	呼吸器内科	長友 泉
富山大学附属病院	臨床腫瘍部	林 龍二
兵庫医科大学病院	呼吸器内科	木島 貴志
旭川医科大学病院	呼吸器センター	大崎 能伸
近畿大学医学部奈良病院	腫瘍内科	田村 孝雄
奈良県立医科大学附属病院	呼吸器・アレルギー・血液内科	山内 基雄

#### 16.2. 実施施設および施設代表者名

症例登録終了までの期間、毎月最新の情報が記載された一覧をWJOG より施設代表医師に報告する。

#### 17. 文献

1. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:5883-91.
2. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3739-45.
3. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28:3299-306.
4. Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, et al. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer science* 2013;104:93-7.

#### 18. 実施計画書改訂履歴

2018年1月13日 常任理事会承認(Ver.1.00)