



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

[WJOG12119L]

切除可能 discreteN2ⅢA-B 期非小細胞肺癌に対する
導入化学放射線療法に術前術後の免疫療法を加えた
Quadruple-modality 治療の有効性と安全性に関する第 II 相試験
Phase II Study of a Quadruple-modality Therapy: Induction Chemo-
radiation Therapy Followed by Surgery with Perioperative Immunotherapy
for Resectable Stage Discrete N2 IIIA-B Non-small Cell Lung Cancer
(SQUAT trial)

【WJOG 理事長】

中川 和彦（近畿大学医学部腫瘍内科）

【グループ代表者】

山本 信之（和歌山県立医科大学医学部呼吸器内科・腫瘍内科）

西村 恭昌（近畿大学医学部放射線腫瘍学部門）

【治験調整医師】

光富 徹哉（近畿大学医学部呼吸器外科）

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221 / FAX: 072-366-0271

【研究事務局（呼吸器外科研究事務局兼務）】

濱田 顕、宗 淳一（近畿大学医学部呼吸器外科）

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221 / FAX: 072-366-0271

【呼吸器内科研究事務局】

秦 明登（神戸低侵襲がん医療センター呼吸器腫瘍内科）

〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町 8-5-1

TEL: 078-304-4100 / FAX: 078-304-0041

【放射線治療事務局】

中松 清志（近畿大学医学部放射線腫瘍学部門）

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

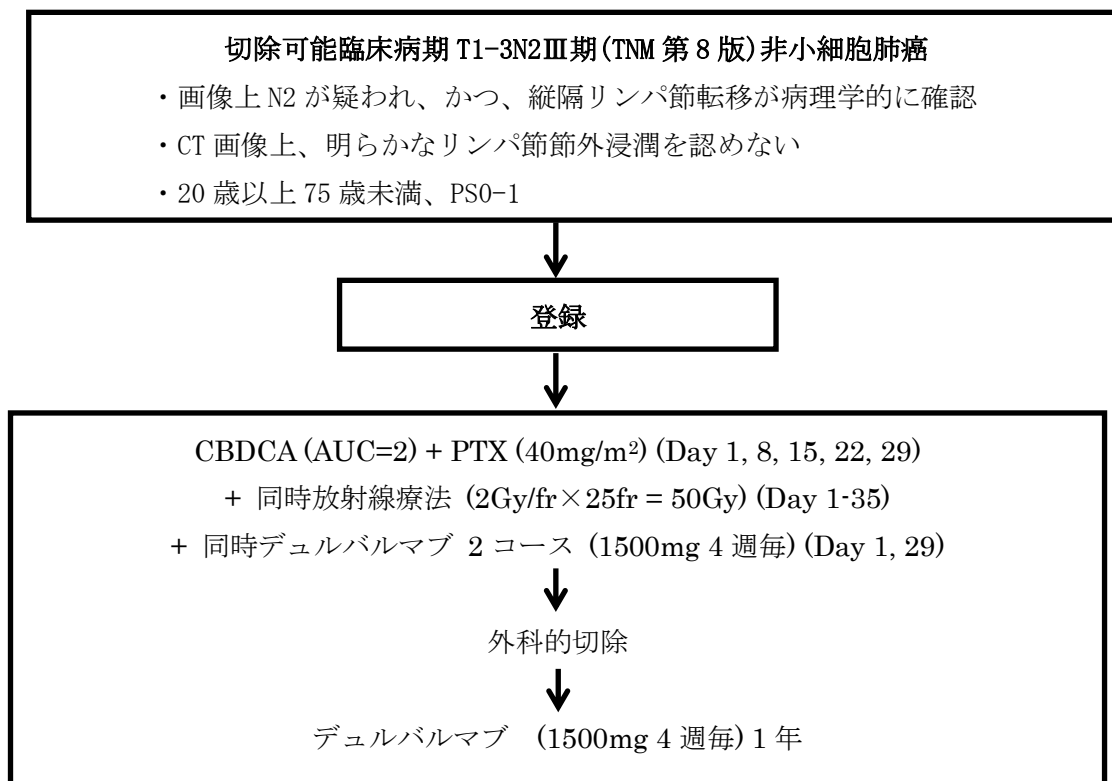
TEL: 072-366-0221 / FAX: 072-366-0271

Ver. 3.0 作成日 2020 年 5 月 23 日

JapicCTI-No.: JapicCTI-195069

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除可能 discreteN2ⅢA-B 期非小細胞肺癌症例に対して、導入化学放射線療法に術前術後の免疫療法を加えた Quadruple-modality therapy の有効性、安全性を評価し、根治性が高い治療法であるかどうかを探索的に検討し、第Ⅲ相試験に進むべき有望な治療法であるかを評価する。

- **Primary endpoint** : Major Pathologic Responses ($\leq 10\%$ residual viable tumor) 割合(中央病理判定)
- **Secondary endpoint** : 2年無増悪生存割合、2年無再発生存割合、2年生存割合、完全切除割合(R0 割合)、プロトコル治療全体の治療完遂割合、術前導入療法の組織学的効果(病理評価)、pCR 割合、奏効割合、患者背景/PD-L1 発現による効果の差異、治療関連死亡割合、安全性

0.3. 対象

以下のすべての条件を満たすものとする。

1. 組織診で非小細胞肺癌と診断された患者。
2. 画像上、節外浸潤を認めない縦隔リンパ節転移が疑われ、かつ、縦隔リンパ節転移が病理学的に確認されている臨床病期 T1-3N2ⅢA-B 期(TNM 分類第 8 版)。
3. 未治療患者。
4. 肺葉切除以上の肺切除とリンパ節郭清によって腫瘍の完全切除が可能と判断された患者。
5. 登録前に 3 次元放射線治療計画を行い、V20 が 35%以下でありかつ実施医療機関の放射線腫瘍医によって本プロトコル放射線治療規定を満たした治療計画が可能であると判断される患者。
6. 同意取得時年齢 20 歳以上かつ 75 歳未満の患者。
7. ECOG performance status(PS)が 0-1 の患者。
8. 切除後の予測残存一秒量が正常予測値(身長と年齢から算出される正常予測一秒量)の 40%以上である患者(予測残存一秒量÷正常予測一秒量×100≥40)。予測残存一秒量は以下の式に従って算出すること:予測残存一秒量 = 登録前の一秒量 x (18-予測される切除区域数)/18
9. 主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎など)に高度な障害がなく、登録時の臨床検査が以下の基準を満たしている患者。(登録日から 14 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2 週間前の同一曜日は可とする。)
 - (ア)白血球 : 4,000/mm³ 以上
 - (イ)好中球 : 2,000/mm³ 以上
 - (ウ)ヘモグロビン : 10.0g/dL 以上
 - (エ)血小板 : 100,000/mm³ 以上
 - (オ)血清アルブミン : 3.0g/dL 以上
 - (カ)総ビリルビン : 1.5mg/dL 以下
 - (キ)AST、ALT : 100 IU/L 以下
 - (ク)クレアチニン : 1.2mg/dL 以下
 - (ケ)クレアチニンクリアランス : ≥60mL/min(Cockcroft-Gault 法もしくは 24 時間クレアチニンクリアランス法)
 - *Cockcroft-Gault 法
$$\text{Ccr(mL/min)} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / (\text{血清 Cr(mg/dL)} \times 72)$$
女性の場合、計算された Ccr に 0.85 を掛ける
 - (コ)大気吸入下での動脈血酸素分圧 (PaO₂) ≥70mmHg(経皮酸素飽和度 SpO₂ は許容しない)
10. 余命が 12 週以上期待できる患者。

11. 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている患者。

0.4. 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する患者は除外とする。

1. 活動性の重複がん(同時性重複がんまたは無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)を有する患者。
2. 活動性のある自己免疫疾患を合併している、もしくはステロイド療法や免疫抑制剤を必要とした自己免疫疾患の既往がある患者。

ただし、下記は適格とする。

(ア)自己免疫関連の甲状腺機能低下症で甲状腺補充ホルモンを使用し、コントロールされている患者。

(イ)I型糖尿病でインスリンレジメンの投与を受け、コントロールされている患者。

(ウ)湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬又は尋常性白斑で皮膚科学的症状のみを呈する患者は、以下の条件を満たした場合、適格とする。

- ・ 発疹は体表面積の10%未満である
- ・ 外用ステロイド薬のみを要する
- ・ 過去12ヶ月以内に急性増悪がない
- ・ ステロイド量がプレドニゾン換算で10mg/日以下に相当する

3. 自己免疫疾患以外で、プレドニゾン換算で10mg/日より高用量のステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を要する患者や登録前14日以内に免疫抑制剤を使用した患者。

ただし、以下の場合には許容する。

- ・ 副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾン換算で10mg/日以下に相当するステロイド内服中の患者
- ・ COPDに対するプレドニゾン換算で10mg/日以下のステロイド投与
- ・ 起立性低血圧患者に対する0.1mg/日以下の鉱質コルチコイド投与
- ・ 過敏反応の前投薬としてのステロイド(例:CTスキャン前投薬)投与や局所へのステロイド製剤の投与(例:鼻腔、眼、皮膚)

4. コントロール不良な高血圧を有する患者。
5. コントロール不良な糖尿病を有する患者。
6. 症候性うっ血性心不全、コントロール不良な不整脈または虚血性心疾患を有する患者。

7. コントロール不良な消化管出血または消化性潰瘍を有する患者。
8. 処置を要する局所または全身性の活動性感染症を有する患者（活動性の結核（既往歴、身体検査、画像所見、TB 試験で判断される結核）、HBV 表面抗原（HBsAg）が陽性の B 型肝炎、C 型肝炎を含む）。
9. 活動性の B 型肝炎、活動性の C 型肝炎を有する患者
注：HBV 保有者又は抗ウイルス療法を必要とする患者は不適格とする。HBc 抗体または HBs 抗体陽性であり、かつ HBsAg 陰性の HBV 感染の既往歴のある患者/寛解した患者は適格とする。これらの患者では登録前に HBV DNA を測定しなければならない。また、これらの患者では、最新の B 型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会）を参照し、術前導入療法中は、適切な頻度で HBV DNA を測定する。
注：HCV 抗体が陽性の活動性 C 型肝炎の患者は PCR で HCV RNA が陰性の場合のみ適格とする
10. 持続的な下痢、つまり 1 日 3 回以上の水様便がある患者。
11. 腸管麻痺、腸閉塞を有する患者。
12. 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。
13. Grade2 以上の末梢性感覚ニューロパチーまたは末梢性運動ニューロパチーを有する患者。
14. ポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射剤等）または白金製剤に対し過敏症の既往のある患者。
15. アルコール中毒治療薬（ジスルフィラム、シアナミド等）を投与されている患者。
16. CT で明らかな間質性肺疾患がある。
17. 臨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る患者。
18. 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、またはスクリーニング（文書同意）から治験薬の最終投与の 90 日後までの期間において避妊する意思のない男性および女性患者。女性患者については、以下のように、閉経後であること、もしくは、尿または血清の妊娠検査が陰性であることを確認して登録する。
50 歳未満：両側卵巣摘出術、両側卵管摘出術または子宮摘出術を受けている。これらの手術を受けていない場合は、妊娠検査を施行して陰性である。
50 歳以上：両側卵巣摘出術、両側卵管摘出術または子宮摘出術を受けているか、すべての外因性ホルモン療法の中止後 12 ヶ月間以上無月経である。これらの手術を受けていない、もしくは無月経でない場合は、妊娠検査を施行して陰性である。
19. 重複がんで、放射線治療の照射容積と重なる放射線治療歴がある患者。
20. 重複がんで、免疫抗体療法を含む免疫療法を受けた既往のあるもの。
21. 小細胞肺癌と非小細胞肺癌の合併した組織型や神経学的形態分化を示すもの。
22. 治験薬の初回投与の前 28 日以内に外科的手術処置（治験責任医師等の判断）を受けた

患者。注：局所孤立病変に対する姑息手術は除外しない。

23. 同種臓器移植歴がある患者。
24. 試験中および最終投与から 90 日以内に輸血ドナーとなる可能性のある患者。
25. 登録前 30 日以内に生ワクチンを受けた患者。
26. 体重 30kg 以下の患者。
27. その他、治験責任/分担医師が不適当と判断した患者。

0.5. 治療

【術前導入療法】

化学放射線療法と免疫チェックポイント阻害薬の同時併用・化学療法、免疫療法の順序は免疫療法施行後に化学療法を行い、時間の間隔は規定しない。

- ・化学療法、免疫療法施行当日の放射線治療は化学療法、免疫療法と放射線治療の順序や時間の間隔は規定しない。
- ・CBDCA (AUC=2) + PTX (40mg/m²) を day1, 8, 15, 22, 29 に投与
- ・胸部放射線治療は 1 日 1 回 2Gy を day1 より開始し、原則として土曜日、日曜日と祝祭日を除く毎日、合計 25 回、50Gy 照射
- ・照射範囲：原発巣と画像(CT または FDG-PET)にて転移陽性と判断された縦隔リンパ節領域のみ(病巣限局的照射 “involved field”)
- ・デュルバルマブは 1500mg (体重 30kg 以下では 20mg/kg) を day1, 29 に投与併用する。

【外科的切除】

ND2a 以上の縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除以上の切除

- ・最終放射線照射日から 2 週目以降 6 週以内に手術を行う。手術は ND2a 以上の縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除以上の切除を行う。この際、可能な限り肺全摘術は回避することが望ましいが、肺全摘術が予測される場合でも、担当医の判断で切除可能と判断した場合はプロトコール治療を継続することができる。結果として、肺全摘術となったとしても、プロトコール治療中止とはしない。
- ・切除可能か否かの最終判断は各施設の呼吸器外科医(専門医または指導医)が判断する。

【地固め療法】

免疫チェックポイント阻害薬による地固め療法

- ・手術後 4-8 週以内に開始する。
- ・デュルバルマブは 1500mg (体重 30kg 以下では 20mg/kg) を投与、4 週毎に最長 1 年間施行

0.6. 目標登録症例数と治験実施予定期間

目標登録症例数：31 例

治験実施期間：2020 年 1 月 8 日から 2024 年 1 月 8 日まで（4 年間）

症例登録期間：2020 年 1 月 8 日から 2022 年 1 月 8 日まで（2 年間）

追跡期間：最終症例登録日より 2 年

0.7. 連絡先

治験調整事務局

株式会社ファイブリングス

〒530-0044 大阪市北区東天満 1-1-19 アーバンエース東天満ビル

TEL: 06-6358-7110/FAX: 06-6226-7122

●登録方法の問い合わせ先と受付時間

症例登録センター

株式会社ファイブリングス

〒530-0044 大阪市北区東天満 1-1-19 アーバンエース東天満ビル

TEL: 06-6358-7110/FAX: 06-6226-7122

受付時間: 月～金 9 時から 18 時（土・日曜日、祝日及び年末年始の所定日は除く）

●患者選択基準に関する問い合わせ先

近畿大学医学部 呼吸器外科 濱田 顕

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221

FAX: 072-366-0271

e-mail: a-hamada@med.kindai.ac.jp

0.8. 試験運営費用

本治験は、アストラゼネカ株式会社から、運営に要する費用の支援及び治験薬の提供を受ける。