

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する単群検証的試験 (JCOG1807C)

(英 語) Efficacy and safety of Durvalumab before and after operation or Durvalumab as maintenance therapy after chemoradiotherapy against superior sulcus non-small cell lung cancer (DEEP OCEAN)

研究開発実施期間: 令和 2 年 4 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 坪井 正博
(英 語) Masahiro Tsuboi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター・東病院呼吸器外科・科長
(英 語) National Cancer Center Hospital East, Japan / Department of Thoracic Surgery / Chief

II 研究開発の概要

・和文

肺尖部胸壁浸潤癌 (superior sulcus tumor: SST) は、胸壁の肺切痕 (pulmonary sulcus) の最上端に存在する悪性腫瘍の総称であり、「パネコースト腫瘍」とも呼ばれる。古くは胸壁原発の悪性腫瘍とされていたが、現在では肺が発生母地で、胸壁に浸潤したものとされている。その解剖学的な進展部位の特徴から、頸胸境界部の主要臓器である脊椎、鎖骨下動静脈、交感神経幹、腕神経叢や反回神経などへの圧排や浸潤を認め、上肢のうっ血、浮腫、知覚障害、運動障害、疼痛や Horner 症候群 (縮瞳、眼瞼下垂、発汗異常) など特徴的な症状を呈することが多い。これらの重要臓器が近接していることにより外科的切除マージンの確保が困難で治療成績が悪く、予後不良な疾患群として認識され、他の非小細胞肺癌とは異なる独自の治療開発がなされてきた。

疾患頻度は、日本胸部外科学会から公表されている 2014 年の年次報告で、原発性肺癌手術例 37,008 例中、SST は 98 例 (0.26%) と報告されており、極めて希な対象であるため企業主導では治療開発が進みにくい。

SST に対する標準治療は、本邦で申請者らの JCOG 肺がん外科グループにより行われた JCOG9806 試験 (Kunitoh H. JCO 2008) と北米を中心として行われた SWOG9416/INT0160 試験 (Rusch VW. JCO 2007) の結果をもとに化学放射線療法後 (45Gy) に切除可能であれば手術を行い、切除不能であった場合は、病巣が放射

線照射可能な範囲内であれば化学放射線療法、遠隔転移などを伴い照射不能であれば、細胞傷害性抗がん薬や分子標的薬などの薬物療法とされている。なお、治療前に切除可能か切除不能かの判断が難しいことが多く、今まで切除可能不能境界例 (borderline resectable) を含めた SST を対象として治療開発が行われてきた。SST と診断された臨床病期 IIB から IIIC までの 5 年生存割合は JCOG9806 試験と SWOG9416/INT0160 試験でそれぞれ 56%、42% と他部位の肺癌よりも低く、更なる治療開発が求められている。

近年、進行肺癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬の単剤または併用での使用が肺癌治療戦略上、重要となりつつある。切除不能の局所進行肺癌患者を対象とした PACIFIC 試験 (NCT02125461) において、プラチナ併用の根治的化学放射線療法終了後の地固め療法として抗 PD-L1 抗体薬であるデュルバルマブとプラセボを比較する二重盲検ランダム化比較試験が行われ、無増悪生存期間のハザード比 (HR) が 0.51 (95%信頼区間 0.41-0.63) および全生存期間の HR が 0.68 (99.73%信頼区間 0.47-0.997) とプラセボを大きく上回ったことから、同対象においてデュルバルマブが本邦でも薬事承認された (Antonia SJ. NEJM 2017)。同様に局所進行肺癌の一亜型である SST においてもデュルバルマブによる治療効果の増強が期待される。

本試験対象である切除可能な SST に対する標準治療である術前化学放射線療法後の手術は SST 以外の非小細胞肺癌に対する治療戦略と異なっており、現在行われている SST 以外の非小細胞肺癌に対する周術期の集学的治療開発における免疫チェックポイント阻害薬の適応拡大のスコープには入っていない。また、非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬を使用した周術期治療開発は、単剤もしくは化学療法との併用薬であり、放射線治療を併用したレジメンではない。以上の背景をもとに SST を対象とした免疫チェックポイント阻害剤を含めた周術期治療に関する臨床試験の立案に至った。

本研究 (JCOG1807C) の目的は、先進医療 B 制度のもと、SST に対する術前化学放射線療法後の術前術後デュルバルマブ療法および手術不能例のデュルバルマブ維持療法の集学的治療の安全性と有効性を検証し、SST に対するデュルバルマブの術前術後投与についての適応拡大を行うことである。本研究の試験治療は、「術前化学放射線療法の放射線線量を 66 Gy に増加し、デュルバルマブを術前後に追加する治療」である。放射線線量の増加および術前後にデュルバルマブを追加することにより、治療成績が向上すると見込んでいる。ただし、先行研究として、放射線線量を 66 Gy に増加することの有効性と安全性を評価する CRESSST 試験 (UMIN000014386) が本試験プロトコール作成時点では進行中であった。CRESSST 試験は、本邦で行われている SST を対象とした検証的単群試験であり、試験治療として術前 CDDP+S-1 療法 (3 コース) + 同時性胸部放射線療法 66 Gy (1 回 2 Gy) の施行後に手術を行う治療レジメンであり、Primary endpoint は 3 年生存割合であり、これを historical control と比較し、試験治療の有用性を検証する試験設定であった。CRESSST 試験での試験治療の有用性の判断基準は「治療関連死亡 (TRD: treatment related death) が 10%以下であり、かつ試験治療による survival benefit を認めた場合」である。2014 年から登録が開始され、予定登録数 60 例に対して、61 例が登録され、2019 年 4 月に登録が完了した。プロトコール作成時点で CRESSST 試験での安全性に問題はないとの結果を受けて、当時の SST に対する術前放射線療法の標準線量は 45 Gy であったが、CRESSST 試験での安全性の検討より 66 Gy が most promising な照射線量と判断し、本研究の照射線量として採用した。CRESSST 試験の試験治療 (術前シスプラチン (CDDP) + S-1 療法 (3 コース) + 同時性胸部放射線療法 66 Gy (1 回 2 Gy) 施行後に手術) の有用性が示された場合、CRESSST 試験のデータが本研究で比較対照とすべき historical control となるとプロトコール作成時点では設定しており、2023 年 6 月に CRESSST 試験のプライマリーエンドポイントの達成の報告がなされ、そのレジメンの有用性が示された。

本提案時点で SST を対象とした試験は、国内外とも CRESSST 試験のみである。CRESSST 試験の主たる解析予定時期である 2022 年まで本研究の開始を待つべきという意見もあったが、治療開発スピードの速い肺がん領域において治療開発スピードに遅れずに有用な治療を早く提供することが重要と考え、CRESSST 試験の結果が出る前に本研究を開始することとした。本研究の治療レジメンは、化学放射線療法 CDDP+S-1 療法 (2 コース) と同時胸部放射線療法 (66Gy/33Fr) を行い、さらに術前デュルバルマブ療法 2 週 1 コースを 2 コース行い、

その後、手術実施規準を満たす場合は手術を施行し、術後デュルバルマブ療法を 22 コース行い、また手術不能と判断され、かつ術前化学放射線療法中に増悪を認めない場合は、追加でデュルバルマブ療法を 22 コース行うものである。Primary endpoint は 3 年生存割合で、当初の予定登録数は全 84 例とした。

2020 年 9 月に試験を開始し、臨床研究中核病院 4 施設における Run-in コホート 2 例の安全性を確認後に全国 20 施設に拡大し、2021 年 6 月に全 20 施設による本コホート登録を開始した。Run-in コホートでの治療安全性は全く問題なかったが、本コホート登録再開まで多くの審査（先進医療会議、CRB 審査、JCOG 審査、アストラゼネカ審査など）があり、試験再開に時間を要して当初の予定登録の約 60% の患者登録状況のまま、本事業開発計画期間を終えた。2024 年 3 月末日での登録数は 50 例であり、安全性コホート後の約 9 か月の遅れを取り戻せないまま、進捗が遅れている。

CRESSST 試験の結果報告を受けて、事前のプロトコルの規定通り、CRESSST 試験のデータが本研究で比較対照とすべき historical control として統計設定を再検討した。本試験の主要評価項目は 3 年生存割合で、閾値 3 年生存割合を 66%、期待値を 80%、片側 α 5%、検出力 85% として予定登録数を 84 例としていたが、CRESSST 試験の結果を基に、閾値を 69% とし、当初のハザード比 0.537 を基に期待値を 82% とした。また試験進捗を鑑み、検出力を 85% から 80% として予定登録数を 79 例に再設定した（認定臨床研究審査委員会承認済み・先進医療技術審査部会審議済み）。また登録期間も延長し、2026 年 8 月 31 日までに残り 29 例の登録を目指している。登録期間は 1 年延長して 5 年、追跡期間 5 年、解析期間 1 年を含め、総研究期間は 2031 年 8 月までの予定である。

現在まで治療関連死亡は認められていない。本研究開発期間に 21 例の SAE 報告を受けており、そのうち 9 件が CRB 案件であったが、適切に対応し、試験遂行に支障をきたす有害事象はないと判断している。

また薬剤の輸入と配送は大きな問題もなく、順調に運用されている。薬剤管理に関する重大な不適合事案が 1 件生じたが、こちらも効果安全委員会と CRB に報告し、適切に対応した。研究者にも報告し、注意喚起を行った。JCOG データセンターとのモニタリングも年間 2 回行われており、逸脱の検討や未回収 CRF の対応などを随時行っている。現時点で、データの質に影響を与えるような事象は発生していない。

登録予定期間は 2025 年 8 月 31 日までのため、今後も患者リクルートのための取り組みを継続して行っていく予定である。本対象は希少フラクションであるため、各参加施設における患者集約が非常に重要である。各参加施設において、関連病院への患者リクルートの呼びかけは継続して行うが、地方単位で本試験に特化した研究会（NCC と AMED 協賛）を実施予定である。2024 年 7 月に仙台でハイブリッド研究会を予定しており、東北 6 県に広く配信予定である。

2024 年 3 月末時点で 50 名であり、2025 年 8 月までに全登録 79 例を完遂する予定である。

・英文

The Superior Sulcus Tumor (SST), often referred to as a Pancoast tumor, is a rare form of lung cancer that originates in the lungs and invades the chest wall. Despite its rarity, it poses significant challenges in treatment due to its location near vital organs. Traditional treatments include surgery following chemoradiation therapy or drug therapy, but outcomes remain poor compared to other forms of lung cancer.

In recent years, the use of immune checkpoint inhibitors has emerged as a promising treatment strategy for advanced lung cancer. The PACIFIC trial demonstrated the effectiveness of durvalumab, an anti-PD-L1 antibody, in improving survival rates for unresectable locally advanced lung cancer. This success has prompted interest in exploring the use of durvalumab in SST cases.

To address the need for more effective treatments, the JCOG1807C study was initiated to investigate the safety and effectiveness of multidisciplinary treatment for SST. The study protocol involves preoperative

chemoradiotherapy followed by preoperative and postoperative durvalumab therapy. The aim is to improve treatment outcomes by increasing the radiation dose and incorporating durvalumab into the perioperative period. The study protocol was developed based on previous research, including the JCOG9806 and SWOG9416/INT0160 studies, which provided insights into standard treatment approaches for SST. Additionally, the CRESSST trial, evaluating the efficacy and safety of increased radiation doses, served as a reference for the current study.

Despite the challenges posed by the rarity of SST, efforts were made to recruit patients from multiple facilities across Japan. The study began in September 2020, and after initial safety assessments, enrollment was expanded to 20 facilities nationwide. However, delays in enrollment were encountered, partly due to the extensive review process required before restarting enrollment at each facility.

To ensure the reliability of the study results, statistical settings were adjusted based on the data from the CRESSST trial. The primary endpoint of the study is the 3-year survival rate, with adjustments made to the expected values and enrollment numbers to account for changes in statistical power.

Throughout the study period, efforts were made to maintain the safety and integrity of the research. Monitoring and reporting mechanisms were put in place to address any adverse events or deviations from the study protocol. Efforts will continue to recruit patients and complete the study within the extended timeline. Local study groups and collaborative efforts with affiliated hospitals will be utilized to maximize patient recruitment. As of March 2024, 50 patients have been enrolled, with plans to complete enrollment by August 2025.

Overall, the JCOG1807C study represents a concerted effort to address the treatment challenges posed by SST through a comprehensive and multidisciplinary approach. By leveraging insights from previous research and incorporating emerging treatment modalities such as immune checkpoint inhibitors, the study aims to improve outcomes for patients with this rare form of lung cancer.