

## 疫学研究・臨床研究に関する情報の公開について

## 研究課題名

切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法およびデュルバルマブ地固め療法導入後の再発治療の多施設共同後方視的観察研究

## 2 研究計画

## (1)背景・意義

## 背景

非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC)は全肺癌の約 80%を占め、そのうちの約 30%が局所進行期と言われている<sup>(1)</sup>。切除不能局所進行 NSCLC の標準治療は化学放射線療法 (Chemoradiotherapy; CRT)であるが、第Ⅲ相試験において従来の CRT 単独における 5 年生存率は約 20%と報告されている<sup>(2, 3)</sup>。CRT 後に病勢がコントロールされている切除不能局所進行 NSCLC を対象とした第Ⅲ相試験である PACIFIC 試験において、デュルバルマブによる地固め療法はプラセボと比較して、PFS (16.9 カ月 vs 5.6 カ月, HR 0.55 95%CI;0.45-0.68,  $p < 0.0001$ )及び全生存期間 (Overall Survival; OS) (47.5 カ月 vs 29.1 カ月, HR 0.72 95%CI;0.59-0.89,  $p = 0.00251$ )における優越性が示され、デュルバルマブ地固め療法の 5 年 PFS 率は 33.1%であった<sup>(4)</sup>。わが国では CRT 後に病勢がコントロールされている切除不能局所進行 NSCLC に対して、デュルバルマブ地固め療法が標準治療である。一方、CRT およびデュルバルマブ地固め療法後に半数以上の症例で再発を経験する<sup>(4)</sup>。再発後の適切な化学療法は確立していない。

## 対象に対する現時点での標準治療

ドライバー遺伝子変異/転座陽性の場合には、各ドライバー遺伝子に対する標的療法を行う。ドライバー遺伝子変異/転座陰性の場合には、肺癌診療ガイドラインにおいても明確な指針はなく前治療の経過や PSなどを考慮しながら、主治医の判断で主にプラチナ製剤併用療法、プラチナ製剤併用療法+ICI、細胞障害性抗癌剤単剤、ICI 単剤が選択される<sup>(5)</sup>。この対象群に対しては本邦から 127 例と比較的小規模な多施設共同後方視的研究が一報報告されている。デュルバルマブ開始後から再発までの期間で分類し、プラチナ製剤併用療法と細胞障害性抗癌剤単剤およびプラチナ製剤併用療法とプラチナ製剤併用療法+ICI の PFS に有意差を認めなかった。しかし ICI を含むレジメンは全体でも 18 例と少ない報告であった<sup>(6)</sup>。症例報告ではデュルバルマブ地固め療法中に再発し、後治療としてペムブロリズマブが有効であった症例が報告されている<sup>(7)</sup>。

## 進行期 NSCLC に対する ICI re-challenge に関して

デュルバルマブ地固め療法後のプラチナ製剤併用療法+ICI の有効性を考えるに当たっては、進行期 NSCLC に対する ICI re-challenge の有効性が一つの参考になる。進行期 NSCLC に対する ICI re-challenge に関するメタ解析(後方視的研究 15 報、442 例)において、奏効率は Initial ICI 42.4% vs ICI re-challenge 13.2%,  $p < 0.001$  と有意に ICI re-challenge で不良であった。一方、ICI を中止した後に Progressive Disease (PD)となった群の ICI re-challenge の奏効率は 46.2%であり、ICI 投与中に PD となった群の ICI re-challenge の奏効率 11.4%と比べて有意に良好であった<sup>(8)</sup>。また単施設の後方視的研究において、PD による ICI re-challenge よりも、PD 以外の理由による ICI re-challenge の方が良好な PFS が報告されている<sup>(9)</sup>。

## 意義

以上の報告から、切除不能局所進行 NSCLC に対する CRT およびデュルバルマブ地固め療法導入後に再発した症例の中に、ICI re-challenge が有効な症例がいるのではないかと仮説が考えられる。一方、切除不能局所進行 NSCLC に対する CRT およびデュルバルマブ地固め療法導入後に再発した場合の ICI

re-challengeの有効性や安全性のデータは不足している。本研究では、対象群における再発後初回化学療法を後方視的に収集・解析し、再発後初回化学療法のプラチナ製剤併用化学療法にICIを上乗せする有効性や安全性を検討することを目的としている。

本研究の結果がデュルバルマブ地固め療法後の再発後初回化学療法の指標になり得るため、研究を実施する意義は大きいと考える。また近年、周術期においても術後アテゾリズマブ維持療法<sup>(10)</sup>、術前プラチナ製剤併用療法/ニボルマブ療法<sup>(11)</sup>が保険承認され、今後はPerioperativeなICIも臨床導入が期待される<sup>(12, 13)</sup>。本試験は周術期よりも先行して結果を解析できる、周術期のICI治療後の再発後初回化学療法における治療選択の一助にもなり得ると考える。

## (2) 目的

切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法およびデュルバルマブ地固め療法導入後に再発した症例に対し、再発後初回化学療法としてプラチナ製剤併用化学療法に免疫チェックポイント阻害薬を上乗せした場合としなかった場合の有効性や安全性を後方視的に比較検討する。

## (3) 方法 (①割付の有無 ②通常の診療範囲を超える医療行為の内容(侵襲性や試料採取等)について記載すること)

①割付無し ②なし

### 適格規準

- (5) 細胞診または組織診で NSCLC と診断されている症例。
- (6) 切除不能局所進行ないし術後局所再発症例。
- (7) 根治的な CRT を行い、デュルバルマブ地固め療法を 1 コース以上施行した症例。
- (8) 2018 年 7 月 2 日～2023 年 6 月 30 日までに再発に対して、プラチナ製剤併用療法+ICI ないしプラチナ製剤併用療法を導入した症例。

### 除外規準

- (4) 再発病変全てに放射線照射を先行した症例。
- (5) 各施設の情報収集担当医が本研究に不相当と判断した症例。
- (6) ドライバー遺伝子変異 (EGFR, ALK, ROS1, MET exon 14 skipping, RET, BRAF) 陽性症例。

上記研究対象者の情報をカルテ(診療記録)より収集する。

## 個人情報の取り扱い

本研究の目的を達成するために必要な範囲を超えて診療録からの個人情報を取り扱いません。また、得られた情報は個人が特定されないよう匿名化した上で、細心の注意を払い安全に管理します。なお、本研究により得られる研究結果は個人が特定されることはない形でまとめます。

## 連絡先

東京警察病院呼吸器科 電話番号(代表) 03-5343-5611