



West Japan Oncology Group  
西日本がん研究機構

**[WJOG11619L]**

切除不能根治照射可能未治療 III 期非小細胞肺癌に対する  
デュルバルマブ(MEDI4736)と根治的放射線治療併用療法の  
多施設共同単群第 II 相試験

Phase II study of Durvalumab(MEDI4736) Plus Concurrent Radiation  
Therapy in Advanced Localized NSCLC Patients  
(Dolphin study)

**【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

**【治験調整医師】**

立原 素子

神戸大学医学部附属病院

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL: 078-382-5660 / FAX: 078-382-5661

**【研究事務局】**

立原 素子

神戸大学医学部附属病院

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL: 078-382-5660 / FAX: 078-382-5661

辻野 佳世子

兵庫県立がんセンター放射線治療科

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70

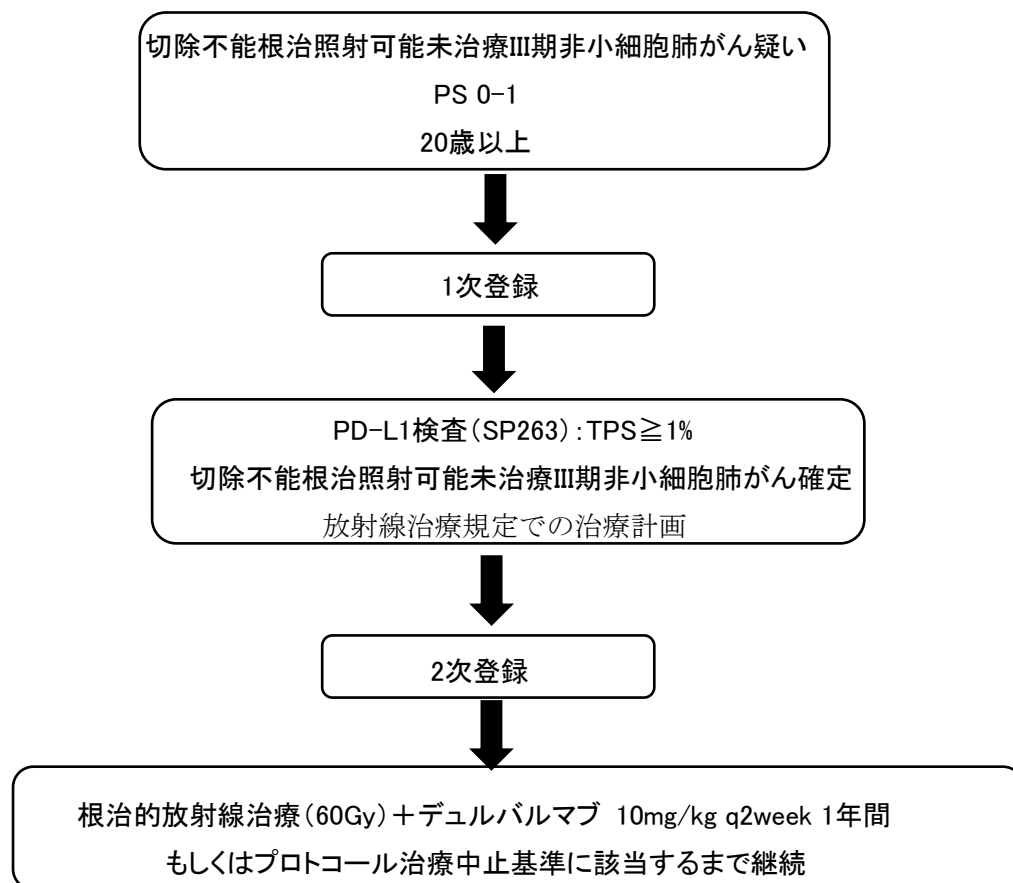
TEL: 078-929-1151 / FAX: 078-929-2380

Ver.1.1 作成日 2019年5月25日

JapicCTI-No.: JapicCTI-XXXXXX

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

切除不能根治照射可能未治療 III 期非小細胞肺癌に対して、デュルバルマブと根治的放射線治療併用療法の有効性と安全性を検討する。

- **Primary endpoint** : 12 カ月無増悪生存割合
- **Secondary endpoint** : 無増悪生存期間、18 カ月無増悪生存割合、全生存期間、2 年生存率、治療完遂率、治療奏効期間、奏効割合、病勢制御割合、死亡または遠隔転移までの期間、安全性、患者背景/PD-L1 発現による効果の差異

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 1次登録の適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

#### 【IC】

- 1) 同意取得時年齢が 20 歳以上
- 2) 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、かつプロトコール順守の意志がある。

#### 【組織型】

- 3) 組織診で診断された非小細胞肺癌

#### 【病巣の広がり】

- 4) 根治照射可能な肺癌取り扱い規約第 8 版に基づく IIIA/IIIB/IIIC 期と推定される。
- 5) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver1.1 による測定可能病変を有する。

#### 【肺癌に対する前治療】

- 6) 化学療法未治療
- 7) 術後再発症例は、術後化学療法の最終投与日より 24 週(168 日)以上経過していれば登録可とする。

#### 【身体所見と検査】

- 8) ECOG performance status (PS) が 0-1
- 9) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、以下の基準を満たしている。  
(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 週前の同一曜日は可。)
  - ・ 好中球数： $\geq 1500 /\text{mm}^3$
  - ・ ヘモグロビン： $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
  - ・ 血小板数： $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
  - ・ AST, ALT： $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ・ 総ビリルビン： $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ・ クレアチニン： $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ・ クレアチニンクリアランス： $\geq 40 \text{ ml/min}$  (Cockcroft-Gault 式による推定値<sup>※1</sup>)
  - ・  $\text{SPO}_2 \geq 93\%$  (room air)
- 10) 体重が 30kg 以上であること

※1 クレアチニンクリアランスの推定値が 40 mL/min 未満の場合には実測値が必ず必要である。

【その他】

- 11) 投与開始日より 12 週以上の生存が期待される。

0.3.2. 2 次登録の適格基準

【病期】

- 1) 根治照射可能な肺がん取り扱い規約第 8 版に基づく IIIA/IIIB/IIIC 期

【PD-L1 発現】

- 2) 腫瘍細胞の PD-L1 発現が 1%以上(SP263)

【放射線治療】

- 3) WJOG11619L 放射線治療規定（別冊）で規定する照射が可能であることが放射線腫瘍医により確認された。

【その他】

- 4) 閉経後であることが確認できる、又は尿または血清の妊娠検査が陰性である。
  - ・ 50 歳以下の女性：妊娠反応陰性である。（ただし、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たものは妊娠検査を除く。）
  - ・ 50 歳以上の女性：すべての外因性ホルモン療法中止後 12 ヶ月間以上無月経である。無月経でなければ、妊娠検査を施行する。（ただし、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たものは妊娠検査を除く。）

0.4. 2 次登録の除外基準

【重複がん】

- 1) 活動性の重複がん\*1を有する

\*1 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めないこととする。

【合併症・感染】

- 2) 全身性の活動性感染症を有する患者。（結核を含む）
- 3) 活動性の B 型肝炎、活動性の C 型肝炎を有する患者（HBs 抗体陽性であっても、ウイルス量が感度以下で、活動性の肝炎でなければ、適格とする）。

【合併症・間質性肺炎、自己免疫疾患】

- 4) CT で明らかな間質性肺疾患がある。
- 5) 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\*2

\*2 ただし、下記は適格とする。

- ① 自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している患者
  - ② コントロールされた I 型糖尿病で安定用量のインスリンレジメンの投与を受けている患者
  - ③ 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（BSA）の 10%未満であること、外用ステロイド薬のみを要すること、過去 12 ヶ月以内に基礎症状の急性増悪がなかったこと。ステロイド量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に相当する場合は本試験に適格とする。
- 6) 自己免疫疾患以外で、プレドニゾロン換算で 10mg/日より高容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<sup>\*3</sup>

<sup>\*3</sup> ただし、副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾロン換算で 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ロン換算で 10 mg/日以下の急性ステロイド投与、起立性低血圧患者に対する鉍質コルチコイドは許容する。また、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）は許容する。

#### 【合併症・循環器】

- 7) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、登録前 1 年以内の心筋梗塞の既往がある患者。
- 8) 心電図で臨床的に重篤な不整脈がある（完全左脚ブロック、3 度の房室ブロック、2 度の房室ブロック）。

#### 【その他】

- 9) 免疫抗体療法を含む免疫療法を受けた既往のあるもの。
- 10) 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。
- 11) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する。
- 12) コントロール不能の糖尿病を有する。
- 13) 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から最後のデュルバルマブ単独療法の投与後 90 日までの間、効果的な避妊を採用する意思のない男性または女性の生殖能力のある患者。
- 14) 臨床上問題となる精神疾患により本治験への登録が困難と判断される患者。
- 15) 試験中および最終投与から 90 日以内、輸血ドナーとなる可能性のある患者。
- 16) 登録前 30 日以内に生ワクチンを受けた患者。試験中および最終投与から 30 日以内に生ワクチンをうける可能性のある患者。
- 17) その他、治験責任医師等が不相当と判断した患者。

## 0.5. 治療

根治的胸部放射線治療（60Gy）とデュルバルマブ 10mg/kg を併用する。デュルバルマブを day1 に投与し、2 週間を 1 コースとして施行する。放射線治療は day1 に開始する。デュルバルマブは最長 1 年間もしくはプロトコール治療中止基準に該当するまで投与継続する。

## 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：35 例

治験実施期間：2019 年 8 月 15 日から 2022 年 2 月 28 日まで（2.5 年間）

症例登録期間：2019 年 8 月 15 日から 2020 年 9 月 15 日まで（1 年間）

追跡期間：最終症例登録日より 1.5 年

なお、放射線治療とデュルバルマブ同時併用療法が 20 例終了した段階で別途定める手順に従い治療中止の可否を検討するために早期解析を行い、放射線治療終了時の PD 率が 6 例（30%）以上にみられた際には試験早期中止とする。なお、早期解析中の登録中断は行わない。

## 0.7. 連絡先

治験調整事務局

AC メディカル株式会社 CRO 事業本部 臨床開発部 東富雄

〒564-0063 大阪府吹田市江坂町 1-12-38 江坂ソリトンビル

TEL: 06-6384-3430/FAX: 06-6384-3358

E-mail: dolphin\_jimukyoku@acmedical.co.jp

●患者選択基準に関する問い合わせ先

神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科 立原素子

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

FAX: 078-382-5661

TEL: 078-382-5660

e-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp

●放射線治療適応に関する問い合わせ先

兵庫県立がんセンター 放射線治療科

辻野佳世子

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70

TEL : 078-929-1151/ FAX : 078-929-2380

e-mail: tsujinok@gmail.com

## 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。