

ORIGINAL ARTICLE

日本肺癌学会による臨床試験統合データベースの構築と 新規研究実施のためのデータ共有

小澤雄一^{1,2}・山本信之²・山本紘司³・伊藤健太郎⁴・
鈿持広知⁵・林 秀敏⁶・宿谷威仁⁷・藤本大智²・
菅原俊一⁸・仁保誠治⁹・大江裕一郎¹⁰・岡本浩明¹¹・
中川和彦⁶・木浦勝行¹²・吉野一郎¹³・弦間昭彦¹⁴

Creation of an Integrated Clinical Trial Database and Data Sharing for Conducting New Research by the Japan Lung Cancer Society

Yuichi Ozawa^{1,2}; Nobuyuki Yamamoto²; Kouji Yamamoto³; Kentaro Ito⁴;
Hirotsugu Kenmotsu⁵; Hidetoshi Hayashi⁶; Takehito Shukuya⁷; Daichi Fujimoto²;
Shunichi Sugawara⁸; Seiji Niho⁹; Yuichiro Ohe¹⁰; Hiroaki Okamoto¹¹;
Kazuhiko Nakagawa⁶; Katsuyuki Kiura¹²; Ichiro Yoshino¹³; Akihiko Gemma¹⁴

¹Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu Medical Center, Japan; ²Internal Medicine III, Wakayama Medical University, Japan; ³Department of Biostatistics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan; ⁴Respiratory Center, Matsusaka Municipal Hospital, Japan; ⁵Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Japan; ⁶Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan; ⁷Department of Respiratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan; ⁸Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Japan; ⁹Department of Pulmonary Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan; ¹⁰Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan; ¹¹Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan; ¹²Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Japan; ¹³Department of General Thoracic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan; ¹⁴Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Although data accumulated in clinical trials have higher accuracy compared to real-world data and are irreplaceably valuable, most previous clinical trial data have been left unutilized. **Methods.** The Japan Lung Cancer Society (JLCS) asked six clinical trial groups that conducted randomized clinical trials on curative chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) to provide data. After obtaining consent from all six groups, data were collected from August 2019 to June 2021. **Results.** Eight trials, JCOG9812, JCOG 0301, NJLCG0601, OLCSG0007, WJTOG0105, WJOG5008L, SPECTRA, and TORG1018, were included. More than 3000 data items were integrated into 408 items by adjusting their definitions and units. The total number of collected cases was 1288: median age (range), 66 (30-93) years; sex (male/female) 1064/224; histological type (squamous cell carcinoma/adenocarcinoma/other NSCLC/unknown) 517/629/138/4; and stage IIIA/B, 536/752.

¹浜松医療センター呼吸器内科；²和歌山県立医科大学内科学第三講座；³横浜市立大学臨床統計学講座；⁴松坂市民病院呼吸器センター；⁵静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科；⁶近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門；⁷順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科；⁸仙台厚生病院呼吸器内科；⁹獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科；¹⁰国立がんセンター中央病院呼吸器内科；¹¹横浜市立市

民病院呼吸器内科・腫瘍内科；¹²岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科；¹³千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学；¹⁴日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野。

論文責任者：小澤雄一。

この論文は (JTO Clinical and Research Reports, Volume 3, Issue 5, 100317, 2022) と同様の内容の2次出版である。

The median overall survival was 24.6 months, with 2-, 5-, and 10-year survival rates of 51.1%, 22.5%, and 13.8%, respectively, in all enrollments. The median progression-free survival (PFS) was 9.5 months, with 2-, 5-, and 10-year PFS rates of 22.4%, 13.0%, and 9.1%, respectively. Part of the information in the database has been made available on the JLCS web page, and the JLCS members were provided the right to propose research using the database.

Conclusion. The integration and sharing of clinical trial data for research purposes was made real by the non-profit, academic organization, the JLCS. This database will lead to innovative researches and contribute to the improvement of lung cancer treatment and future research.

(*JJLC*. 2023;63:161-181)

KEY WORDS — Database, Locally advanced, Non-small cell lung cancer, Japan Lung Cancer Society

Corresponding author: Yuichi Ozawa.

要旨 — 目的. 臨床試験データはその高い精度により高い価値を持つが、日本ではこれまでほとんど統合的な活用がされていない。日本肺癌学会は、これらを集積集約し日本肺癌学会臨床試験統合データベース (JIDB) を構築することを計画した。**方法.** 局所進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する根治的化学放射線療法に関して無作為化試験を実施した6つの臨床試験グループにデータ提供を依頼し、全てのグループから同意を得た。2019年8月から2021年6月にかけてデータを収集した。**結果.** 8試験(JCOG9812, JCOG0301, NJLCOG0601, OLCSG 0007, WJTOG0105, WJOG5008L, SPECTRA, TORG 1018) を JIDB の対象とした。3000以上のデータ項目は定義や単位を調整して408に統合した。症例数は1288例で、年齢中央値(範囲)は66(30~93)歳、性別(男

性/女性) 1064/224、組織型(扁平上皮がん/腺がん/その他の NSCLC/不明)517/629/138/4、病期 IIIA/B 536/752であった。全集積例の生存期間中央値は24.6カ月、2年、5年、10年生存率は、51.1%、22.5%、13.8%であり、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は9.5カ月で、2年、5年、10年の PFS 率はそれぞれ22.4%、13.0%、9.1%であった。今後 JIDB に関する情報を日本肺癌学会ホームページで公開し、学会会員から広く研究提案を募ることを計画している。**結論.** JIDB の構築は日本肺癌学会の主導により実現されつつある。この JIDB が今後多くの研究への端緒となり、肺癌治療のさらなる発展に貢献することが期待される。

索引用語 — データベース、局所進行期、非小細胞肺癌、日本肺癌学会

はじめに

現在、従来の臨床試験以外の様々な情報源から日常的に収集される患者の健康状態や医療提供に関するデータ、いわゆるリアルワールドデータの価値が見直されている。前向き臨床試験では、その結果が登録基準外の症例に適用できるかどうかという議論が常につきまとうが、電子カルテから得られる“リアル”な情報はそのギャップを埋めることが可能であり、高い価値がある。しかし、実臨床において抗がん治療の有効性および安全性の評価、例えば画像評価の間隔や治療の中止・中断のタイミングは医師や施設によって異なり、データの正確性や信頼性に対する一定の懸念は避けられない。

前向き臨床試験では、事前に規定された基準に沿って治療が行われ、有効性や安全性評価もその方法・間隔などは予め決められており、記録も詳細にされる。さらにモニタリングや監査も行われるためこれらのデータの正確性と信頼性は高く、これは他で代替し難い高い価値を

持つ。しかし、前向き臨床試験で収集されたデータの多くは、事前に計画された解析の終了後は活用されないまま放置されている。最近、主に臨床試験への参加者によるデータの公開と共有に対する要望が高まっており、これに伴って安全策を講じた上で臨床試験データを公開する動きが少しずつ広まっている。¹ 2013年に米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) と欧州製薬団体連合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) が、そして2018年に国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) が、原則として個別情報を含めた臨床試験データを公開することを定めたため、これ以降実際に多くの臨床試験データが公開されている。² 例えば、ClinicalStudyDataRequest.com は複数の企業が利用できる臨床試験データ共有ポータルサイトだが、2022年2月の時点で13社が参加しこれまでに689試験が提案され533試験が承認されている。しかし、これらの対

象となる試験は企業が承認したもののみである。また、臨床試験データは統合されていない。さらに、営利を目的とした企業による活動であるため、制約を完全に避けることが難しいという問題もある。

医療の発展を目的とした非営利団体である学会が主導する臨床試験データの共有は、前述の企業主導によるデータ共有システムが持つ問題点を解決する可能性がある。日本肺癌学会データベース委員会は、過去の臨床試験データを共有し新たな研究に再利用するために、局所進行非小細胞肺癌（NSCLC）に対する根治的化学放射線療法に関する既存の臨床試験データを用いて「日本肺癌学会臨床試験統合データベース（Japan Lung Cancer Society Integrated Clinical Trial Database：JIDB）」を構築し、このJIDBを活用した研究の実施を計画した。個人、営利企業、特定の臨床試験団体などの主導では利害が対立して困難であった臨床試験データの統合と共有が、日本肺癌学会という公平・中立な組織が前面に出てきたことで今まさに実現しつつある。このJIDBには外部資金が用いられていないため、公正で制約のないデータベースの構築が可能であり、さらに、このデータベースを用いた研究の提案は日本肺癌学会会員から広く募集することを予定している。このような学会主導の臨床試験統合データベースの構築と学会会員との共有は日本肺癌学会独自の取り組みであり、ここでは、このJIDB構築にあたって得た経験、そして計画と実施の過程から見えてきた本システムの利点および今後の課題を報告する。

対象と方法

対象

JIDB構築にあたりその最初のプロジェクトとして、日本で行われた局所進行NSCLCに対する根治的化学放射線同時併用療法に関する無作為化第II相または第III相試験を対象とした。EmbaseとMEDLINEのデータベースから試験を抽出した際の検索式をSupplementary Table 1として本論文末尾に示す。2019年5月にこの検索式で選択した200の試験から、JIDBへの登録基準を満たす試験を選択した。具体的には、局所進行NSCLCを対象としない114試験、無作為化第II相または第III相試験でない52試験、サブセット解析報告であった4試験、治療効果の評価を目的としない5試験、術前治療に関する2試験、放射線照射方法の評価を目的とする2試験、日本の臨床試験グループ以外による9試験などを除外した。これらの選定は、小澤、伊藤が協議した上で日本肺癌学会データベース委員会にて確認し、山本（信）が最終的に決定した。2019年5月から2020年7月までに新たに報告された試験を追加するため、2020年7月に再度同様の方法で検索を行った。

方法

日本肺癌学会は、肺がんとその周辺領域に関する研究の進歩と知識の普及を図り、もって患者および全人類の健康と福祉の増進に寄与することを目的として1960年に設立された非営利団体である。2021年4月現在、日本肺癌学会の会員数は7367名、理事長は弦間昭彦である。同データベース委員会は、山本信之が委員長を務める下部組織である。2019年7月より同データベース委員会は対象となった研究を行った臨床研究グループである岡山肺癌治療研究会（OLCSG）、北日本肺癌臨床研究会（NJLCG）、西日本がん研究機構（WJOG）、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の代表者に臨床試験データの提供を文書で依頼した。同意を得た後、データは暗号化されたUSBメモリーを用いて日本肺癌学会に送付された。新規2試験の追加に際しても、同様に対応した。新規2試験の臨床試験データ提供については、胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）と、SPECTRA試験の治験責任医師である仁保から承諾を得た。データ提供の依頼をした全ての試験の代表研究者もしくは研究グループの代表者から同意を得ることができた。また、これらの試験は全て日本国内でのみ実施されていた。

倫理的承認

本計画で二次利用するデータは、各臨床試験グループが実施した臨床試験で収集したものである。これらは全て参加施設で匿名化された上でそれぞれのデータセンターに送られており、データセンターは対応表を持たないため、個人の特定や同意取得が極めて困難である。従って、これらは「匿名化され、特定の個人を識別することができない」データに該当し、この場合、日本の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、同意を得る手続きを経ずに情報を提供することができると規定されている。これに対し、本研究で収集するデータは個人情報であり二次利用にあたっては配慮を要するため、このデータベースの構築研究およびデータ収集に関する情報を日本肺癌学会ホームページで公開することで参加者が研究に参加しない権利を保証した。

2019年11月、和歌山県立医科大学倫理審査委員会において6つの臨床試験に関するデータを収集してデータベースを構築することに関して審査を受け承認を得た（No.2734）。データの提供にあたって、JCOGは内規に基づき、国立がん研究センター中央病院での追加審査を受けた上で和歌山県立医科大学倫理審査委員会の承認を得た。また、OLCSGはグループ内の判断により別に岡山大学倫理審査委員会の追加審査を受け、承認を得た。新たに2試験を追加する際には和歌山県立医科大学倫理審査委員会でも再度審査を受け、2020年10月に承認を得た。

統計解析

統計解析は、データベースに集積した情報を用いて行った。生存期間は登録日から最終観察日または死亡日まで、無増悪生存期間 (PFS) は登録日から最終観察日または病勢進行が確認された日または死亡日までと定義した。生存曲線および PFS 曲線は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。統計解析は JMP version 14.0 (SAS Inc., Cary, USA) を用いて実施した。

結果

対象となる臨床試験の選択

最初の検索により、基準に合致する 8 つの報告を確認した。これらは 6 つの臨床試験に関連したものであり、これらを本データベースの対象とした。対象となった臨床試験は以下の通りである。JCOG9812 試験；高齢者切除不能局所進行型 NSCLC に対する胸部放射線単独と、低用量連日カルボプラチン+胸部放射線同時併用療法との無作為化比較第 III 相試験,³ JCOG0301 試験；高齢者切除不能局所進行型 NSCLC に対する胸部放射線単独と、低用量連日カルボプラチン+胸部放射線同時併用療法との無作為化比較第 III 相試験,^{4,5} NJLCOG0601 試験；切除不能局所進行期 NSCLC に対するシスプラチン+ウラシル/テガフル (UFT) +同時胸部放射線照射と、シスプラチン+ビノレルビン+同時胸部放射線照射の無作為化比較第 II 相試験,⁶ OLCSG0007 試験；局所進行型 NSCLC に対するシスプラチン+ドセタキセル+胸部放射線同時併用と、シスプラチン+マイトマイシン+ビンデシン+胸部放射線同時併用との無作為化比較第 III 相試験,⁷ WJTOG0105 試験；切除不能 III 期 NSCLC 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+胸部放射線同時併用の無作為化比較第 III 相試験,^{8,9} WJOG5008L 試験；切除不能局所進行 NSCLC に対するシスプラチン+S-1 と、シスプラチン+ビノレルビン+胸部放射線同時併用の無作為化比較第 II 相試験,¹⁰ その後に行った 2 回目の検索の結果、SPECTRA 試験；局所進行非扁平上皮 NSCLC に対するシスプラチン+S-1 同時胸部放射線治療と、シスプラチン+ペメトレキセド同時胸部放射線治療の無作為化第 II 相試験,¹¹ TORG1018 試験；根治照射可能 III 期 NSCLC に対するシスプラチン+S-1+胸部放射線併用療法と、シスプラチン+ドセタキセル+胸部放射線併用療法の無作為化第 II 相試験,¹² が新たに基準に合致しており追加された。これら 8 試験の詳細を Table 1 に示す。総症例数は 1288 例に達した。JCOG0301 試験と WJTOG 0105 試験については、それぞれ 2018 年と 2021 年に長期間観察後に追加報告を行っていた^{5,9} ため、更新後の最新

データを JIDB に収録した。

臨床試験データの統合

収集したデータの項目数は 3091 項目で、項目名とデータの種類の基づいて項目を統合し合計 408 項目とした。これらの項目は、共通項目、登録時情報、治療前報告、治療前臨床所見、治療前血液検査結果、観察期間中血液検査結果、放射線治療中臨床所見、放射線治療終了時臨床所見、観察期間中臨床所見、治療記録、腫瘍評価、中断、終了、後療法に分類した。また、統合にあたって各項目について定義を作成した。同じ内容でありながら項目名が異なる場合は、担当データベース委員が最も適切と判断した項目名で統一した。項目名が同じでありながら分類や定義が異なる場合は、データベース委員会のメンバーで協議し、データの損失が少なく、かつデータの修正が必要なく、今後の解析に有用と考えられる分類と定義を定め標準化した。例えば、WJOG5008L 試験では肺がんの組織型を腺がん、扁平上皮がん、腺扁平上皮がん、大細胞がん、その他といった 5 つのカテゴリーに分類し、JCOG0301 試験では、これらに加えて小細胞がん、カルチノイド、腺様嚢胞がん、粘表皮がん、がん肉腫、分類不能を加えて 11 種類に分類していた。TORG1018 試験では、腺がんと非腺がんの 2 つに分類していたが、非腺がんを選択した場合はその詳細について記述式に入力されていた。これらの統合にあたっては、腺がん、扁平上皮がん、その他の NSCLC、不明の 4 つのカテゴリーとし、全ての症例をいずれかのカテゴリーに当てはめることとした。TORG1018 試験の記述式データはその記述内容を評価した上で、内容に沿って 4 つのカテゴリーのいずれかに割り振った。

有害事象については、それぞれの最悪グレードと発症日を記載した。有害事象が認められた時期に関するデータは、全て投与開始からの週数に統一した。非血液毒性については、予め規定された評価項目の数が試験毎に異なり、「その他」に多くの記述データを持つ試験もあった。これに対しては、呼吸困難、肺炎、左室収縮機能障害、心嚢液貯留、四肢浮腫、放射線皮膚炎など主要な有害事象 24 項目を予め定め、これらに対応する記述データが「その他」カテゴリーにあるかどうかを評価した。該当するものがあれば、そのデータを抽出した上で統合した。また、合併症、併存疾患、新たな病変の出現部位についても記述データからのデータ抽出を同様に行った。最終的に JIDB に収録されたデータの項目数は 408 となった。本論文末尾の Supplementary Table 2 に各項目の名称、定義、利用可能なデータの数を示した。データは全てクラウド上に保存され、本データベース関連事業の委託先である Genomedia 株式会社 (東京) にて管理されている。

Table 1. Clinical Trials Included in the Database

| Trials | Phase | Enrollment criteria | Enrollment period | No. of cases | Concurrent chemotherapy | RT |
|--------------------------|-------|--|-------------------|--------------|---|-----------------------|
| JCOG9812 ³ | III | unresectable stage III NSCLC, ≥71 years | 1999/11-2001/2 | 23 | CBDCA 30 mg/m ² per day, 5 days a week for 20 days | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 23 | None (RT alone) | |
| JCOG0301 ^{4,5} | III | unresectable stage III NSCLC, ≥71 years | 2003/9-2010/3 | 100 | CBDCA 30 mg/m ² per day, 5 days a week for 20 days | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 100 | None (RT alone) | |
| NJLCG0601 ⁶ | II | unresectable stage III NSCLC, ≤75 years | 2006/2-2009/5 | 35 | CDDP 80 mg/m ² on days 8 and 36+ UFT 400 mg/m ² on days 1-14 and 29-42 | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 31 | CDDP 80 mg/m ² on days 1 and 29+ VNB 20 mg/m ² on days 1, 8, 29, and 36 | |
| OLCSG0007 ⁷ | III | unresectable stage III NSCLC, ≤75 years | 2000/7-2005/7 | 99 | CDDP 40 mg/m ² +DTX 40 mg/m ² , on days 1, 8, 29, and 36 | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 101 | CDDP 80 mg/m ² on days 1 and 29+ MMC 8 mg/m ² +VDS 3 mg/m ² , on days 1, 8, 29, and 36 | |
| SPECTRA ¹¹ | II | unresectable stage III, Non-Sq, NSCLC, ≤75 years | 2013/01-2016/10 | 52 | CDDP 60 mg/m ² on days 1+S-1 80 mg/m ² on days 1-14, every 4 weeks, up to 4 cycles. | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 50 | CDDP 75 mg/m ² +PEM 500 mg/m ² on day 1, every 3 weeks, up to 4 cycles | |
| TORG1018 ¹² | II | unresectable stage III NSCLC, ≤75 years | 2011/05-2014/08 | 53 | CDDP 60 mg/m ² on day 1 and 29+S-1 80-120 mg/day on days 1-14 and 29-42. Two more cycles were given tri-weekly as consolidation therapy. | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 53 | CDDP 80 mg/m ² +DTX 50 mg/m ² , on day 1 and 29. Two more cycles were given, tri-weekly as consolidation therapy. | |
| WJTOG0105 ^{8,9} | III | unresectable stage III NSCLC, ≤75 years | 2001/09-2005/09 | 153 | CDDP 80 mg/m ² on day 1+MMC 8 mg/m ² on day 1+VDS 3 mg/m ² on day 1, 8, every 4 weeks, up to 4 cycles | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 151 | Weekly CBDCA+PTX (AUC 2) for 6 weeks followed by two courses of CBDCA (AUC 5)+PTX (200 mg/m ²), on day 1 | |
| | | | | 152 | Weekly CBDCA (AUC 2)+IRI (20 mg/m ²) for 6 weeks followed by two courses of CBDCA (AUC 5)+IRI (50 mg/m ²), on day 1 | |
| WJOG5008L ¹⁰ | II | unresectable stage III NSCLC, ≤75 years | 2009/09-2012/09 | 56 | CDDP 60 mg/m ² on day 1 and 29+S-1 80-120 mg on days 1-14 and 29-42. Two more cycles were given, tri-weekly as consolidation therapy. | 60 Gy in 30 fractions |
| | | | | 56 | CDDP 80 mg/m ² on day 1 and 29+ VNR 20 mg/m ² on days 1, 8 and 29, 36. Two more cycles were given, tri-weekly as consolidation therapy. | |

JCOG, Japan Clinical Oncology Group; NJLCG, North Japan Lung Cancer Group; OLCSG, Okayama Lung Cancer Study Group; WJOG, West Japan Oncology Group; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; VNR, vinorelbine; DTX, docetaxel; VDS, vindesine; UFT, tegafur, uracil; S-1, tegafur, gimeracil, oteracil potassium; PEM, pemetrexed; MMC, mitomycin; PTX, paclitaxel; AUC, area under the plasma concentration-time curve; IRI, irinotecan; RT, radiotherapy; Gy, gray.

登録例の背景と生存曲線

収集されたデータの背景を Table 2 に示す。総症例数は 1288 例で、年齢(範囲)中央値は 66 (30~93) 歳、性別(男性/女性)は 1064/224 例、組織型(扁平上皮がん/

腺がん/その他の NSCLC/不明)は 517/629/138/4 例、病期 IIIA/B は 536/752 例であった。JIDB に集積された全症例の生存曲線と PFS 曲線を Figure 1A および B に示す。生存期間中央値は 24.6 カ月 (95% 信頼区間 [CI],

Table 2. Clinical Characteristics of the Enrollments

| | Median (range) |
|--|------------------|
| Age | 66 (30-93) |
| Sex | |
| Male | 1064 |
| Female | 224 |
| Stage | |
| IIIA | 535 |
| IIIB | 752 |
| BSA | 1.622 (1.1-2.35) |
| BMI | 21.8 (13.2-52.3) |
| Histology | |
| Sq | 517 |
| Adeno | 629 |
| Other NSCLC | 138 |
| Unknown | 3 |
| Location of primary lesion | |
| Right upper | 389 |
| Right middle | 19 |
| Right lower | 121 |
| Left upper | 276 |
| Left lower | 78 |
| Others | 33 |
| Smoking, years | 40 (1-70) |
| Smoking, cigarettes | 20 (1-100) |
| Smoking, Brinkman index* | 945 (1-3680) |
| T | |
| 0 | 3 |
| 1 | 172 |
| 2 | 391 |
| 3 | 177 |
| 4 | 476 |
| x | 2 |
| N | |
| 0 | 72 |
| 1 | 53 |
| 2 | 775 |
| 3 | 321 |
| PS | |
| 0 | 606 |
| 1 | 652 |
| 2 | 10 |
| Irradiated dose, Gy | 60 (0-70) |
| Combined chemotherapy | |
| Cisplatin/Vindesine/Mitomycin | 254 |
| Cisplatin/Tegafur, gimeracil, oteracil potassium | 161 |
| Cisplatin/Docetaxel | 152 |
| Carboplatin/Irinotecan | 152 |
| Carboplatin/Paclitaxel | 151 |
| Carboplatin (daily) | 123 |
| Cisplatin/Vinorelbine | 56 |
| Cisplatin/Pemetrexed | 50 |
| Vinorelbine | 31 |
| Tegafur, uracil | 35 |
| None | 123 |
| Observed period, month | 23.8 (0.3-203) |

BSA, body surface area; BMI, body mass index; Sq, squamous cell carcinoma; Adeno, adenocarcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status; Gy, gray.

*Brinkman index, the number of cigarettes smoked per day multiplied by the number of years of smoke.

22.9~26.3), 2年, 5年, 10年生存率はそれぞれ51.1%, 22.5%, 13.8%であった。PFS中央値は9.5カ月(95%CI, 8.9~10.0), 2年, 5年, 10年PFS率はそれぞれ22.4%, 13.0%, 9.1%であった。また, 観察期間の中央値は23.8カ月(0.3~203)であった。

データの共有と研究公募

JIDBに関する情報(試験名, 治療法, 項目の名称と定義, 各項目の利用可能症例数, 年齢, 性別, パフォーマンスステータス, 肺がんの組織型, 臨床病期など)は, 日本肺癌学会ホームページで公開する。日本肺癌学会会員には, 日本肺癌学会に研究を提案する権利が供与される。提案された研究は日本肺癌学会学術委員会委員およびデータベース委員会委員からなる日本肺癌学会JIDB審査小委員会が, 研究提案を評価し承認する。研究を提案する者および研究代表者は, 研究の趣意書(コンセプトシート)を添えて研究申請書を提出することを求められる。承認後は, 日本肺癌学会は統計解析担当者を任命する。申請者は統計解析および解析結果報告書作成にかかる実費として一律60万円(+消費税)を負担する。指名された統計解析担当者は, 秘密保持契約およびデータ譲渡禁止契約のもとで, JIDBに集積・保管されたデータを取り扱う。データの散逸を防ぐため, 解析はアクセス管理された安全なクラウドサービス上で原則として行われる。解析結果を公開する場合は, 事前にJIDB審査小委員会に通知する。JIDBの利用は学術目的のみとし, 営利目的での利用は認めない。JIDB利用にあたっての実際の流れをFigure 2に示す。データベースの公開と研究提案の募集は, 2023年5月に開始する予定である。

考察

今回, 特定非営利活動法人 日本肺癌学会の主導により, 6つの臨床試験グループが実施した8つの無作為化臨床試験のデータを統合したデータベースであるJIDBを構築した。また, 日本肺癌学会は, このJIDBの利用権を学会会員に付与し, このJIDBを利用した研究を広く募集する。

学会主導のデータベース構築, および学会構成員とのデータ共有システムは, 我々の知る限り世界でも前例がない。今回このJIDB構築における最初のプロジェクトとして, 局所進行期NSCLCに対する根治的放射線療法に関する無作為化第II相または第III相試験を対象とした。その理由としては, これまでに少なくない大規模臨床試験が行われているにもかかわらず, 統合的な解析, 特に個別データの統合がこれまで行われていないことが一番に挙げられる。実際, 根治的放射線療法についてはその効果や有害事象の予測因子についても未解明な点が多く, このJIDBが貢献できる余地は大きいと

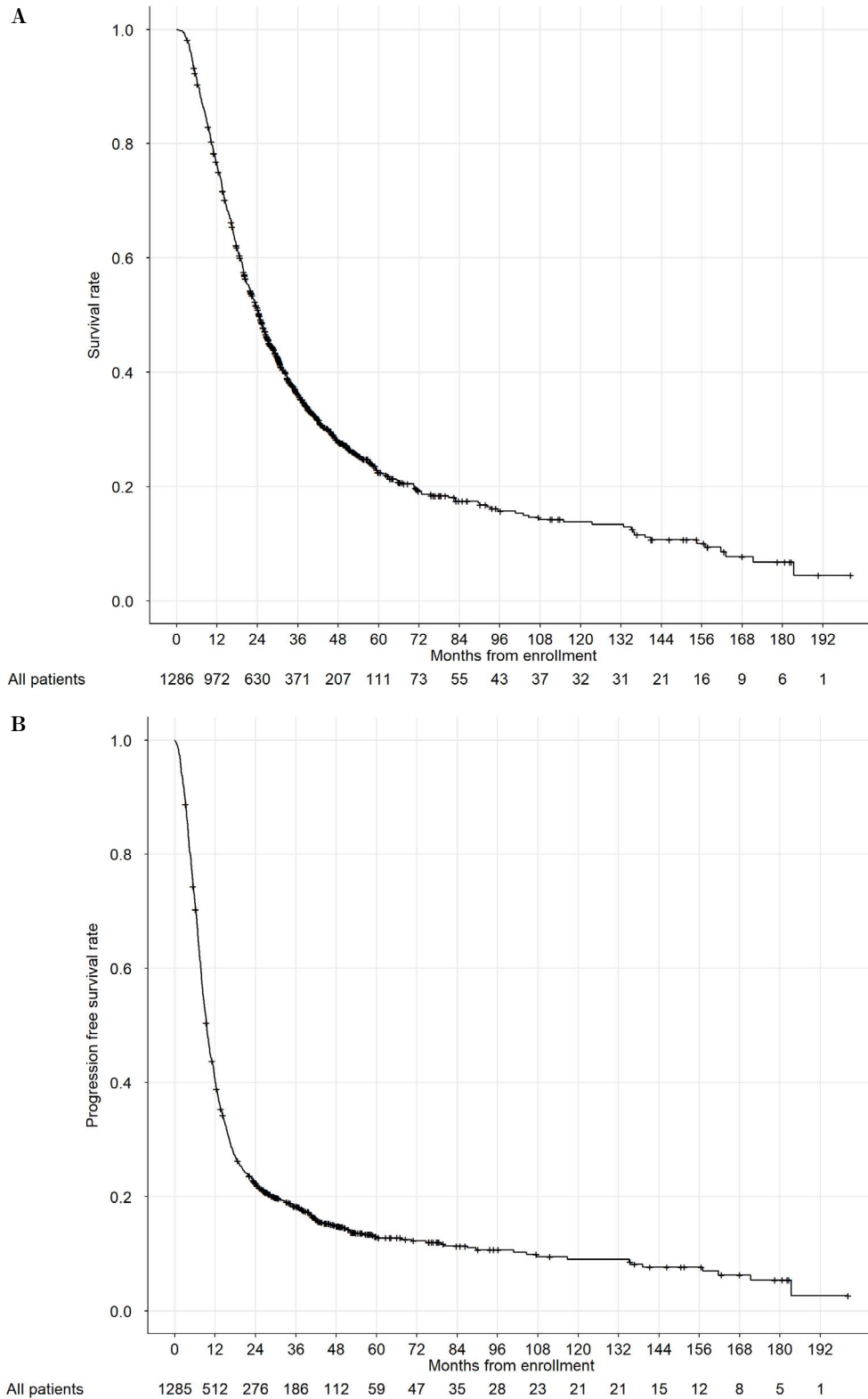


Figure 1. Progression-free survival (PFS) (A) and survival curve (B) for all patients of the integrated clinical trials. A) The median overall survival was 24.6 months (95% confidence interval, 22.9-26.3, with 2-, 5-, and 10-year survival rates of 51.1%, 22.5%, and 13.8%, respectively, and B) the median PFS was 9.5 months (95% confidence interval, 8.9-10.0), with 2-, 5-, and 10-year PFS rates of 22.4%, 13.0%, and 9.1%, respectively.

思われる。また、2017年にPACIFIC試験で根治的化学放射線療法同時併用後にデュルバルマブを維持療法として投与することの有用性が示されて以来、この症例群を対象とした研究の重要性は高まっている。¹³ 実際、化学放射線療法にさらにPD-1/L1阻害剤を同時に併用するなど、いくつかの新しい臨床試験が進行中である。¹⁴ JIDBを利用した研究としては、効果や肺臓炎などの有害事象を予測する因子の解析、併用する化学療法レジメンの比較、さらには化学放射線併用を開始する際の因子が治療経過に及ぼす影響に関する研究などが予想される。これらは、今後の治療開発への貢献にもつながると期待される。

JIDBが持つデータセットはその高い信頼性が特徴である。今回単群試験を対象から外したが、その理由は、単群試験は規模も目的も様々であり、その中から十分に信頼できる試験を特定することは、客観的指標もなく困難と考えたためである。これに対し無作為化試験では、無作為化試験以外では困難な2群間の予後因子のバランス調整がなされており、さらに一定規模の症例数、経験のあるサポート体制、十分なりソースが必要であるため、無作為化試験であることをデータ収集の条件とすることでデータの信頼性を高めることができると判断した。結果として我々が集積しJIDBに収録した8つの臨床試験を行った6つの臨床試験グループはいずれも豊富な経験と十分な実績を持っていた。JCOGは2014年から2016年にかけて4つの第III相試験の結果を報告しており、¹⁵⁻¹⁸ WJOGも2017年から2022年にかけて肺がんを対象とした第III相試験の結果を4つ報告している。¹⁹⁻²² NJLCCとTORCは、2017年から2021年と2020年から2021年にかけてそれぞれ4件、²³⁻²⁶ 3件^{12,27,28}の無作為化第II相試験を報告している他、その他にも複数の単群試験を報告している。SPECTRA試験の主施設は国立がん研究センター東病院であり、治験責任医師の仁保は非常に多くの臨床試験の経験²⁹⁻³²を有している。いずれの試験でも有効性評価のための画像検査の間隔や方法が詳細に規定され、また、有効性および有害事象の評価がResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)およびCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)に基づいて評価することが事前に規定されていることも、データの信頼性の根拠である。もう一つ、JIDBでは評価可能な対象として1288例という一定規模のデータを集積しているが、さらに、最初の報告からそれぞれ6年後および11年後に行われたJCOG0301、WJTOG0105のフォローアップ解析時のデータ^{5,9}も収録している。このように長期観察された患者の解析が可能であることも、このJIDBの一つの特徴であり強みと考えている。

2016年と2017年に報告された局所進行期NSCLCを対象とした2つの第III相試験（いずれも海外で実施）では、生存期間中央値がそれぞれ20.7~23.3カ月、25.0~26.8カ月、PFS中央値がそれぞれ12.0~14.0カ月、9.8~11.4カ月である。^{33,34} JIDB収録データを解析した結果は、生存期間中央値24.6カ月、PFS中央値9.5カ月とこれまでの報告と同等であり、これはJIDBの普遍性を示している。現在の標準治療は化学放射線同時併用後にデュルバルマブを投与することであるため、化学放射線療法の有効性、安全性、およびそれらに関連する因子の探索は高い関心を集めると思われる。

このデータベース構築において最も困難であったことは、データの統合であった。対象とした臨床試験は2005年から2021年までと広い期間にわたり、また、各試験は異なる臨床試験グループで行われているため、収集された情報は大変多様であった。3000を超える項目は、まず当初は名称に基づいて統合したが、単位や定義(分類)なども同時に統一する必要があった。また、本研究では記述的なデータの取り扱いが困難であった。重要と判断した情報を抽出したが、この作業には、肺がん治療や臨床試験に十分な知識と経験を持つ医師による確認が必要であった。この経験に基づいて、今後は臨床試験間で項目名やその定義を統一し、データベースの構築や今後の研究への再利用を視野に入れた臨床試験の実施が期待される。

臨床試験データの再利用により新たな知見を生み出し、臨床試験データの価値を最大化することに加えて、日本肺癌学会会員に大規模データの利用機会を提供することを通して研究者の育成に貢献することもまた、JIDBおよびデータ共有システムの意義の一つである。一方、研究者にはデータの全ては公開せず、項目名、各項目を利用可能な症例数、各項目の定義のみを公開する。さらに、データの取り扱いや解析は日本肺癌学会が指名する統計解析担当者への許可とし、データの閲覧や解析は全てクラウド上でのみ行う形とした。このようなデータベースを構築・公開する上でデータの保全是最も重要な要素の一つであり、これまでも、そしてこれからも細心の注意を払う方針である。

このJIDBにおいて注意すべき点として、まず症例数は1288例であるが全試験でデータがある項目は限られており、解析に影響する可能性があることが挙げられる。試験が実施された時期の範囲が広いこと、EGFR、ALKと言った遺伝子異常の解析やPD-L1発現の解析、チロシンキナーゼ阻害剤やPD-1/L1阻害剤による治療に関するデータは特に限られたものとなる。また、有害事象の重症度評価に用いられているCTCAEのバージョンが試験毎に2.0から4.0まで様々であり、これが有害事象の評価において一定の制限となる可能性がある（本論文未

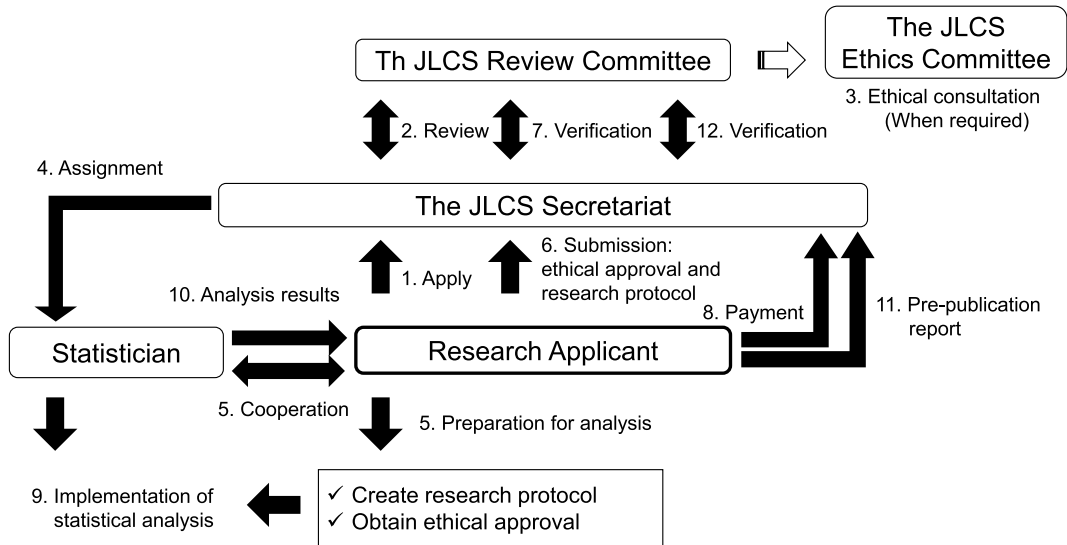


Figure 2. Database-based research proposal and approval process. The Japan Lung Cancer Society (JLCS) Academic Committee will review all proposals. After approval, the JLCS will appoint a statistician for the analysis.

尾 Supplementary Table 3). 最後に, JIDB がその対象を日本で実施された臨床試験に限定していることもまた注意が必要である. これは, JIDB の構築における最初のデータセット作成であるため, 日本肺癌学会によるデータベース構築の意義を理解し支持する可能性の高い集団を対象としたいと考えたためである. 今後のデータセット構築では, 世界各国との連携を通して世界規模のデータベースとしていくことも考えている.

臨床試験のデータベース化により, リアルワールドデータより精度の高いデータの利用が可能となった. これは, 有望な臨床試験の実施や必要のない臨床試験の排除につながる可能性がある. また, 学会会員とデータを広く共有することで, 革新的な研究や若い優秀な臨床研究者の発掘につながる可能性もある. 我々は, JIDB が肺がん治療の向上と今後の研究に貢献するものであると確信している.

本論文内容に関連する著者の利益相反: 山本信之 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, ファイザー株式会社 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 中外製薬株式会社, サノフィ株式会社, 大鵬薬品工業株式会社 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬株式会社, 第一三共株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 山本紘司 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬株式会社, 伊藤健太郎 [日当・講演料] 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 鉦持広知 [研究費・

助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社, イーライリリー株式会社, 林 秀敏 [日当・講演料] 小野薬品工業, プリストルマイヤーズ, 中外製薬, アストラゼネカ, 日本イーライリリー, ファイザー [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ, 宿谷威仁 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社, 藤本大智 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社 [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社, ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 菅原俊一 [日当・講演料] MSD, アストラゼネカ, 小野薬品, 中外製薬, プリストル・マイヤーズスクイブ [研究費・助成金などの総額] MSD, アストラゼネカ, 小野薬品, 中外製薬, プリストル・マイヤーズスクイブ, 大鵬薬品, 武田薬品, 第一三共, アッヴィ, クリニベース, AnHeart, 仁保誠治 [日当・講演料] アストラゼネカ, 小野薬品, 中外製薬, ファイザー, 日本イーライリリー [研究費・助成金などの総額] アストラゼネカ, 中外製薬 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬, 大鵬薬品, 日本イーライリリー, 大江裕一郎 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社 [研究費・助成金などの総額] EPS インターナショナル株式会社, MSD 株式会社, アストラゼネカ株式会社, キッセイ薬品工業株式会社, プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, 武田薬品工業株式会社, IQVIA サービスーズジャパン株式会社, シミック株式会社, 日本イーライリリー株式会社, メドベイス・ジャパン株式会社, 岡本浩明 [研究費・助成金などの総額] MSD, 大鵬薬品工業, 中外製薬, プリストル・マイヤーズスクイブ, 中川和彦 [特許使用料] 特許売買料: 第一三共 [日当・講演料]

日本イーライリリー株式会社, ファイザー株式会社, MSD 株式会社, 杏林製薬株式会社, メルクバイオフーマ, 中外製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社 [研究費・助成金などの総額] MSD 株式会社, 第一三共株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, シンバイオ製薬株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, IQVIA サービスーズジャパン株式会社, コーヴァンス・ジャパン株式会社, アッヴィ合同会社, 有限会社メディカル・リサーチ・サポート, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, サイネオス・ヘルス・クリニカル株式会社, ファイザー R&D 合同会社, エーザイ株式会社, 武田薬品工業株式会社, サノフィ株式会社, イーピーエス株式会社, ファイザー株式会社, シスメックス株式会社, 小野薬品工業株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, エイツーヘルスケア株式会社, バレクセル・インターナショナル株式会社, 日本臨床研究オペレーションズ株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 中外製薬株式会社, 小野薬品株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社, 木浦勝行 [研究費・助成金などの総額] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 大鵬薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, 吉野一郎 [日当・講演料] アストラゼネカ [研究費・助成金などの総額] 大鵬薬品工業, 弦間昭彦 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社, 日本化薬株式会社, 第一三共株式会社

謝辞: データベースおよびデータ共有システムの構築にあたり多大なご協力を頂きました株式会社 Genomedia 代表 山田 智之様に深謝致します。また, データベース共有システムの構築・運営に大変ご尽力頂きました, 日本肺癌学会事務局 伊藤 真由美様に, 深謝の意を表します。

REFERENCES

- Mello MM, Lieou V, Goodman SN. Clinical trial participants' views of the risks and benefits of data sharing. *N Engl J Med*. 2018;378:2202-2211.
- Baronikova S, Purvis J, Southam E, Beeso J, Panayi A, Winchester C. Commitments by the biopharmaceutical industry to clinical trial transparency: the evolving environment. *BMJ Evid Based Med*. 2019;24:177-184.
- Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:195-201.
- Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012;13:671-678.
- Atagi S, Mizusawa J, Ishikura S, Takahashi T, Okamoto H, Tanaka H, et al. Chemoradiotherapy in elderly patients with non-small-cell lung cancer: long-term follow-up of a randomized trial (JCOG0301). *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e619-e627.
- Sugawara S, Maemondo M, Tachihara M, Inoue A, Ishimoto O, Sakakibara T, et al. Randomized phase II trial of uracil/tegafur and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: NJLGC 0601. *Lung Cancer*. 2013;81:91-96.
- Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, 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. *J Clin Oncol*. 2010;28:3299-3306.
- Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, 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. *J Clin Oncol*. 2010;28:3739-3745.
- Zenke Y, Tsuboi M, Chiba Y, Tsujino K, Satouchi M, Sawa K, et al. Effect of second-generation vs third-generation chemotherapy regimens with thoracic radiotherapy on unresectable stage III non-small-cell lung cancer: 10-year follow-up of a WJTOG0105 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:904-909.
- Sasaki T, Seto T, Yamanaka T, Kunitake N, Shimizu J, Kodaira T, et al. A randomised phase II trial of S-1 plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer: WJOG5008L. *Br J Cancer*. 2018;119:675-682.
- Niho S, Yoshida T, Akimoto T, Sakamaki K, Ono A, Seto T, et al. Randomized phase II study of chemoradiotherapy with cisplatin+S-1 versus cisplatin+pemetrexed for locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer: SPECTRA study. *Lung Cancer*. 2020;141:64-71.
- Shimokawa T, Yamada K, Tanaka H, Kubota K, Takiguchi Y, Kishi K, et al. Randomized phase II trial of S-1 plus cisplatin or docetaxel plus cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2021;10:626-633.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919-1929.
- Huber RM, Kauffmann-Guerrero D, Hoffmann H, Flentje M. New developments in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2021;30:200227.
- Abe T, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Okamoto H, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy

- every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*. 2015;33:575-581.
16. Goto K, Ohe Y, Shibata T, Seto T, Takahashi T, Nakagawa K, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1147-1157.
 17. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:106-113.
 18. Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, Ando M, Nakagawa K, Yamamoto N, et al. Phase III study comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509. *J Clin Oncol*. 2014;32:1262-1268.
 19. Okamoto I, Nokihara H, Nomura S, Niho S, Sugawara S, Horinouchi H, et al. Comparison of carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with docetaxel monotherapy in elderly patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:e196828.
 20. Seto T, Azuma K, Yamanaka T, Sugawara S, Yoshioka H, Wakuda K, et al. Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L). *J Clin Oncol*. 2020;38:793-803.
 21. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:663-671.
 22. Tanaka K, Morita S, Ando M, Yokoyama T, Nakamura A, Yoshioka H, et al. A randomized phase 3 study of maintenance therapy with S-1 plus best supportive care versus best supportive care after induction therapy with carboplatin plus S-1 for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG7512L). *Cancer*. 2020;126:3648-3656.
 23. Kawashima Y, Harada T, Fujita Y, Nakagawa T, Watanabe K, Morikawa N, et al. Randomized phase II trial of carboplatin+nab-paclitaxel versus cisplatin+gemcitabine for chemotherapy-naïve squamous cell carcinoma: North Japan lung cancer study group 1302. *Int J Clin Oncol*. 2021;26:515-522.
 24. Morikawa N, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Harada T, Harada M, et al. Randomized phase II study of carboplatin plus irinotecan versus carboplatin plus amrubicin in patients with chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group (NJLCG) 0901. *Lung Cancer*. 2017;111:38-42.
 25. Tanaka H, Hasegawa Y, Fujita Y, Nakamura A, Kikuchi E, Kawai Y, et al. Randomized phase 2 study comparing irinotecan versus amrubicin as maintenance therapy after first-line induction therapy for extensive disease small cell lung cancer (HOT1401/NJLCG1401). *Thorac Cancer*. 2021;12:2113-2121.
 26. Watanabe K, Toi Y, Nakamura A, Chiba R, Akiyama M, Sakakibara-Konishi J, et al. Randomized phase II trial of uracil/tegafur and cisplatin versus pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiotherapy for locally advanced unresectable stage III non-squamous non-small cell lung cancer: NJLCG1001. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:712-722.
 27. Kozuki T, Nogami N, Hataji O, Tsunozuka Y, Seki N, Harada T, et al. Open-label, multicenter, randomized phase II study on docetaxel plus bevacizumab or pemetrexed plus bevacizumab for treatment of elderly (aged ≥ 75 years) patients with previously untreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: TORG 1323. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9:459-470.
 28. Kubota K, Kunitoh H, Seto T, Shimada N, Tsuboi M, Ohhira T, et al. Randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with completely resected non-small cell lung cancer: TORG 0503. *Lung Cancer*. 2020;141:32-36.
 29. Niho S, Hosomi Y, Okamoto H, Nihei K, Tanaka H, Hida T, et al. Carboplatin, S-1 and concurrent thoracic radiotherapy for elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase I/II study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49:614-619.
 30. Niho S, Ikeda N, Michimae H, Suzuki K, Sakai H, Kaburagi T, et al. Overall survival results of the feasibility study of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin followed by long-term single-agent administration of S-1 in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group (TORG) 0809. *Am J Clin Oncol*. 2018;41:1113-1117.
 31. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol*. 2013;8:980-984.
 32. Niho S, Nokihara H, Nihei K, Akimoto T, Sumi M, Ito Y, et al. Dose-escalation study of thoracic radiotherapy in combination with pemetrexed plus cisplatin in Japanese patients with locally advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: a post hoc analysis of survival and recurrent sites. *Am J Clin Oncol*. 2016;39:132-135.
 33. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2017;28:777-783.
 34. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953-962.

Table S1. Search Formula Used to Extract Trials from Embase and MEDLINE

((('lung cancer'/exp OR 'lung tumor'/exp OR 'lung carcinoma'/exp OR 'lung carcinoma'/exp) AND ('non small cell':ab,ti OR 'non small cell':ab,ti)) OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'nscld':ab,ti) AND ((stage3 OR stage) AND iii OR 'locally advanced non-small cell lung cancer' OR unresectable) AND ('japan' OR 'japanese (people)')) AND ('phase 2 clinical trial' OR 'phase 3 clinical trial' OR 'randomized controlled trial')

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|-----------------------------|--|-----------------|--------------------------------------|
| PRE-TREATMENT -ALL- | | | Neutrophil, /mm ³ | 909 | number |
| Enrollment date | 1288 | date | Hemoglobin, g/dl | 911 | number |
| Sex | 1288 | M, F | Platelet, /mm ³ | 911 | number |
| Age | 1288 | number | Red blood cell, /mm ³ | 499 | number |
| TNM-T | 1221 | T0, T1, T2, T3, T4, TX | Test date, biochemistry | 911 | date |
| TNM-N | 1221 | N0, N1, N2, N3, NX | Total bilirubin, mg/dl | 911 | number |
| Stage | 1287 | IIIA, IIIB | Aspartate aminotransferase, IU/l | 911 | number |
| Results of randomization | 1288 | allocated group | Alanine aminotransferase, IU/l | 911 | number |
| Hight, cm | 822 | number | Creatinine, mg/dl | 911 | number |
| Weight, kg | 1022 | number | Total protein, g/dl | 804 | number |
| Body surface area, m ² | 822 | number | Blood urea nitrogen, mg/dl | 805 | number |
| BMI | 822 | number | Albumin, g/dl | 908 | number |
| Smoking history | 1021 | never, ex, current | Natrium, mEq/l | 910 | number |
| Brinkman index | 892 | number | Alkaline phosphatase, IU/l | 704 | number |
| Medical history | 1021 | yes, no | kaliun, mEq/l | 910 | number |
| Medical history - diabetes mellitus | 1021 | yes, no | Lactate dehydrogenase, IU/l | 803 | number |
| Medical history - hypertension | 1021 | text | Chloride, IU/l | 603 | number |
| Medical history - arrhythmia | 1021 | yes, no | Calcium, mg/dl | 897 | number |
| Medical history - COPD | 775 | yes, no | Test date, creatinine clearance | 152 | number |
| Medical history - pulmonary emphysema | 775 | yes, no | Creatinine clearance, ml/min | 152 | number |
| Medical history - bronchial asthma | 775 | yes, no | Calculation method; creatinine clearance | 36 | Cock-croft, 24-hour urine collection |
| Medical history - others | 1021 | yes, no | Test date, C-reactive protein | 805 | date |
| Medical history - text data about others | 405 | text | C-reactive protein, mg/dl | 802 | number |
| Weight loss of ≥5% within 6 months | 1004 | yes, no | Test date, arterial blood gas | 801 | date |
| Location of primary site - right upper lobe | 915 | yes, no | Partial pressure of arterial oxygen, torr | 802 | number |
| Location of primary site - right middle lobe | 915 | yes, no | Partial pressure of arterial carbon dioxide, torr | 801 | number |
| Location of primary site - right lower lobe | 915 | yes, no | Test date, sialylated carbohydrate antigen KL-6 | 538 | date |
| Location of primary site - left upper lobe | 915 | yes, no | Sialylated carbohydrate antigen KL-6, IU/l | 533 | number |
| Location of primary site - left lower lobe | 915 | yes, no | Test date, electrocardiogram | 302 | date |
| Location of primary site - others | 915 | yes, no | Abnormal findings of electrocardiogram | 344 | yes, no, unknown |
| Location of primary site - text data about others | 33 | text | Text data about abnormal findings of electrocardiogram | 69 | text |
| Histological classification of the cancer | | | AFTER TRIAL TREATMENT START -LABORATORY DATA- | | |
| Histological classification of the cancer, detail about others | 9 | text | Date of the lowest white blood cell value | 889 | date |
| Histological classification - text data about others | 85 | text | CTCAE grade of white blood cell decrease | 1260 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| EGFR mutation test results | 274 | positive, negative, unknown | Date of the lowest hemoglobin value | 890 | date |
| EGFR mutation test results - text data | 36 | text | CTCAE grade of hemoglobin decrease | 1062 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| Performance status, pre-treatment | 1268 | 0, 1, 2 | Date of the lowest platelet value | 884 | date |
| Performance status evaluation date | 108 | date | CTCAE grade of platelet decrease | 1252 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| Test date, complete blood count | 910 | date | Date of the lowest neutrophil value | 889 | date |
| White blood cell, /mm ³ | 911 | number | CTCAE grade of neutrophil decrease | 1259 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| | | | Date of the lowest red blood cell value | 440 | date |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|---------------|--|-----------------|------------------|
| CTCAE grade of red blood cell decrease | 440 | 0, 1, 2, 3, 4 | The lowest value of partial pressure of arterial carbon dioxide | 401 | number |
| Date of the lowest total protein value | 776 | date | AFTER TRIAL TREATMENT START TO THE END -CLINICAL FINDINGS- | | |
| CTCAE grade of total protein decrease | 776 | number | Worst performance status during trial treatment | 644 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| Date of the lowest albumin value | 881 | date | Time when worst performance status was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 532 | number |
| CTCAE grade of albumin decrease | 881 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of dyspnea during trial treatment | 886 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest total bilirubin value | 866 | date | Time when worst CTCAE grade of dyspnea was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 690 | number |
| CTCAE grade of total bilirubin increase | 971 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of pneumonitis during trial treatment | 977 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest aspartate aminotransferase | 870 | date | Time when worst CTCAE grade of pneumonitis was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 685 | number |
| CTCAE grade of aspartate aminotransferase increase | 975 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction during trial treatment | 45 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest alanine aminotransferase | 870 | date | Time when worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 45 | number |
| CTCAE grade of alanine aminotransferase increase | 976 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of pericardial effusion during trial treatment | 341 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest lactate dehydrogenase | 781 | date | Time when worst CTCAE grade of pericardial effusion was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 239 | number |
| CTCAE grade of lactate dehydrogenase increase | 781 | number | Worst CTCAE grade of edema limbs during trial treatment | 347 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest creatinine | 868 | date | Time when worst CTCAE grade of edema limbs was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 241 | number |
| CTCAE grade of creatinine increase | 974 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy during trial treatment | 902 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest blood urea nitrogen | 782 | date | Time when worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 769 | number |
| CTCAE grade of blood urea nitrogen increase | 782 | number | Worst CTCAE grade of fever during trial treatment | 982 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the highest alkaline phosphatase | 589 | date | Time when worst CTCAE grade of fever was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 725 | number |
| CTCAE grade of alkaline phosphatase increase | 589 | 0, 1, 2, 3, 4 | Worst CTCAE grade of dermatitis radiation during trial treatment | 905 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Date of the lowest chloride | 588 | date | Time when worst CTCAE grade of dermatitis radiation was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 832 | number |
| CTCAE grade of chloride decrease | 588 | number | | | |
| Date of the highest sodium value | 866 | date | | | |
| CTCAE grade of sodium increase | 866 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the lowest sodium | 884 | date | | | |
| CTCAE grade of sodium decrease | 884 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the highest potassium | 869 | date | | | |
| CTCAE grade of potassium increase | 869 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the lowest potassium | 870 | date | | | |
| CTCAE grade of potassium decrease | 870 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the highest calcium | 792 | date | | | |
| CTCAE grade of calcium increase | 792 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the lowest calcium | 807 | date | | | |
| CTCAE grade of calcium decrease | 807 | 0, 1, 2, 3, 4 | | | |
| Date of the lowest oxygen saturation | 236 | date | | | |
| The lowest value of oxygen saturation | 236 | number | | | |
| Date of the lowest partial pressure of arterial oxygen | 508 | date | | | |
| The lowest value of partial pressure of arterial oxygen | 509 | number | | | |
| Date of the lowest partial pressure of arterial carbon dioxide | 400 | date | | | |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|------------------|--|-----------------|------------------|
| Worst CTCAE grade of anorexia during trial treatment | 502 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 445 | number |
| Time when worst CTCAE grade of anorexia was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 348 | number | Worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy during trial treatment | 749 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of dysphagia during trial treatment | 786 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 455 | number |
| Time when worst CTCAE grade of dysphagia was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 739 | number | Worst CTCAE grade of esophagitis during trial treatment | 255 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of nausea during trial treatment | 989 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of esophagitis was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 165 | number |
| Time when worst CTCAE grade of nausea was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 815 | number | Worst CTCAE grade of alopecia during trial treatment | 305 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of vomiting during trial treatment | 986 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of alopecia was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 19 | number |
| Time when worst CTCAE grade of vomiting was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 711 | number | Worst CTCAE grade of allergic reaction during trial treatment | 208 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of febrile neutropenia during trial treatment | 988 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of allergic reaction was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 1 | number |
| Time when worst CTCAE grade of febrile neutropenia was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 693 | number | Worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis during trial treatment | 208 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of cough during trial treatment | 343 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 0 | number |
| Time when worst CTCAE grade of cough was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 245 | number | AFTER END OF TRIAL TREATMENT TO FINAL OBSERVED DAY -CLINICAL FINDINGS- | | |
| Worst CTCAE grade of diarrhea during trial treatment | 747 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst performance status after trial treatment | 607 | 0, 1, 2, 3, 4 |
| Time when worst CTCAE grade of diarrhea was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 477 | number | Time when worst performance status was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 74 | number |
| Worst CTCAE grade of constipation during trial treatment | 752 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of dyspnea after trial treatment | 838 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of constipation was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 593 | number | Time when worst CTCAE grade of dyspnea was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 210 | number |
| Worst CTCAE grade of infection during trial treatment | 841 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of pneumonitis after trial treatment | 972 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of infection was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 654 | number | Time when worst CTCAE grade of pneumonitis was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 328 | number |
| Worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis during trial treatment | 750 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction after trial treatment | 0 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis was observed (weeks from trial treatment start) during trial treatment, weeks | 474 | number | | | |
| Worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy during trial treatment | 752 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | | | |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|---|-----------------|------------------|---|-----------------|------------------|
| Time when worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 0 | number | Time when worst CTCAE grade of febrile neutropenia was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 210 | number |
| Worst CTCAE grade of pericardial effusion after trial treatment | 612 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of cough after trial treatment | 300 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of pericardial effusion was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 239 | number | Time when worst CTCAE grade of cough was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 204 | number |
| Worst CTCAE grade of edema limbs after trial treatment | 285 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of diarrhea after trial treatment | 702 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of edema limbs was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 194 | number | Time when worst CTCAE grade of diarrhea was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 20 | number |
| Worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy after trial treatment | 819 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of constipation after trial treatment | 683 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 264 | number | Time when worst CTCAE grade of constipation was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 79 | number |
| Worst CTCAE grade of fever after trial treatment | 887 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of infection after trial treatment | 826 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of fever was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 222 | number | Time when worst CTCAE grade of infection was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 219 | number |
| Worst CTCAE grade of dermatitis radiation after trial treatment | 836 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis after trial treatment | 710 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of dermatitis radiation was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 281 | number | Time when worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 21 | number |
| Worst CTCAE grade of anorexia after trial treatment | 452 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy after trial treatment | 721 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of anorexia was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 291 | number | Time when worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 8 | number |
| Worst CTCAE grade of dysphagia after trial treatment | 698 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy after trial treatment | 714 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of dysphagia was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 219 | number | Time when worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 17 | number |
| Worst CTCAE grade of nausea after trial treatment | 893 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of esophagitis after trial treatment | 485 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of nausea was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 285 | number | Time when worst CTCAE grade of esophagitis was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 92 | number |
| Worst CTCAE grade of vomiting after trial treatment | 906 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of alopecia after trial treatment | 281 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of vomiting was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 219 | number | Time when worst CTCAE grade of alopecia was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 27 | number |
| Worst CTCAE grade of febrile neutropenia after trial treatment | 909 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | | | |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|------------------|---|-----------------|------------------|
| Worst CTCAE grade of allergic reaction after trial treatment | 177 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of fever during the whole observed period | 995 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of allergic reaction was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 0 | number | Time when worst CTCAE grade of fever was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 704 | number |
| Worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis after trial treatment | 192 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Worst CTCAE grade of dermatitis radiation during the whole observed period | 912 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Time when worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis was observed (weeks from trial treatment start) after trial treatment, weeks | 4 | number | Time when worst CTCAE grade of dermatitis radiation was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 812 | number |
| DURING THE WHOLE OBSERVED PERIOD -CLINICAL FINDINGS- | | | Worst CTCAE grade of anorexia during the whole observed period | 576 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst performance status during the whole observed period | 650 | 0, 1, 2, 3, 4 | Time when worst CTCAE grade of anorexia was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 361 | number |
| Time when worst performance status was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 468 | number | Worst CTCAE grade of dysphagia during the whole observed period | 794 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of dyspnea during the whole observed period | 892 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of dysphagia was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 726 | number |
| Time when worst CTCAE grade of dyspnea was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 652 | number | Worst CTCAE grade of nausea during the whole observed period | 995 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of pneumonitis during the whole observed period | 1203 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of nausea was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 773 | number |
| Time when worst CTCAE grade of pneumonitis was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 565 | number | Worst CTCAE grade of vomiting during the whole observed period | 1061 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction during the whole observed period | 45 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of vomiting was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 697 | number |
| Time when worst CTCAE grade of left ventricular systolic dysfunction was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 45 | number | Worst CTCAE grade of febrile neutropenia during the whole observed period | 1061 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of pericardial effusion during the whole observed period | 615 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of febrile neutropenia was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 681 | number |
| Time when worst CTCAE grade of pericardial effusion was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 241 | number | Worst CTCAE grade of cough during the whole observed period | 347 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of edema limbs during the whole observed period | 347 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of cough was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 254 | number |
| Time when worst CTCAE grade of edema limbs was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 241 | number | Worst CTCAE grade of diarrhea during the whole observed period | 822 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy during the whole observed period | 927 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Time when worst CTCAE grade of diarrhea was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 449 | number |
| Time when worst CTCAE grade of fatigue, malaise, or lethargy was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 713 | number | Worst CTCAE grade of constipation during the whole observed period | 756 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| | | | Time when worst CTCAE grade of constipation was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 560 | number |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|------------------|--|-----------------|------------|
| Worst CTCAE grade of infection during the whole observed period | 921 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Discontinuation of radiotherapy | 208 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of infection was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 633 | number | Radiotherapy interruption | 995 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis during the whole observed period | 822 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Days of the radiotherapy interruption | 648 | number |
| Time when worst CTCAE grade of mucositis oral and pharyngeal mucositis was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 458 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, hematological toxicity | 319 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy during the whole observed period | 756 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, leucopenia grade 4 | 276 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of peripheral motor neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 426 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, neutropenia grade 4 | 276 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy during the whole observed period | 822 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, thrombocytopenia grade 4 | 276 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of peripheral sensory neuropathy was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 382 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, non-hematological toxicity | 335 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of esophagitis during the whole observed period | 769 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, fever grade ≥ 1 | 319 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of esophagitis was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 213 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, esophagitis grade ≥ 3 | 305 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of alopecia during the whole observed period | 381 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, dermatitis grade ≥ 3 | 303 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of alopecia was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 32 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, on G-CSF administration | 276 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of allergic reaction during the whole observed period | 208 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, pneumonitis | 319 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of allergic reaction was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 1 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, other adverse events | 59 | yes, no |
| Worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis during the whole observed period | 208 | 0, 1, 2, 3, 4, 5 | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, others except for adverse events | 82 | yes, no |
| Time when worst CTCAE grade of pulmonary fibrosis was observed (weeks from trial treatment start) during the whole observed period, weeks | 4 | number | Reason for the unscheduled radiotherapy interruption, text data for others | 135 | text |
| RADIOOTHERAPY DEFINED BY TRIALS | | | Total lung volume exceeding 20 Gy, % | 209 | number |
| Radiotherapy start date | 1061 | date | Number of portals for the scheduled irradiation | 107 | number |
| Radiotherapy end date | 993 | date | Completion of scheduled radiotherapy | 208 | yes, no |
| Radiation dose per fraction, Gy | 239 | number | CHEMOTHERAPY DEFINED BY TRIALS | | |
| Fraction of radiotherapy | 239 | number | Chemotherapy start date | 502 | date |
| Total radiation dose | 1259 | number | Chemotherapy end date | 769 | date |
| | | | Discontinuation of chemotherapy | 548 | yes, no |
| | | | Reason for chemotherapy discontinuation, hematological toxicity | 245 | yes, no |
| | | | Reason for chemotherapy discontinuation, non-hematological toxicity | 245 | yes, no |
| | | | Reason for chemotherapy discontinuation, others | 233 | yes, no |
| | | | Chemotherapy interruption | 353 | yes, no |
| | | | Days of the chemotherapy interruption | 58 | number |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|--|-----------------|---------------------------|--|-----------------|---|
| Reason for the unscheduled chemotherapy interruption, hematological toxicity | 50 | yes, no | Date of trial treatment discontinuation | 379 | date |
| Reason for the unscheduled chemotherapy interruption, non-hematological toxicity | 50 | yes, no | Discontinuation, progressive disease | 371 | yes, no |
| Reason for the unscheduled chemotherapy interruption, leucopenia grade 4 | 50 | yes, no | Discontinuation, adverse event | 371 | yes, no |
| Chemotherapy dose reduction | 756 | yes, no | Discontinuation, pneumonitis | 336 | yes, no |
| Reason for chemotherapy dose reduction, toxicity | 343 | yes, no | Discontinuation, lung infection | 336 | yes, no |
| Reason for chemotherapy dose reduction, others | 343 | yes, no | Discontinuation, performance status deterioration | 348 | yes, no |
| Chemotherapy delay | 661 | yes, no | Discontinuation, esophagitis | 336 | yes, no |
| Reason for chemotherapy delay, toxicity | 337 | yes, no | Discontinuation, infection except for lung infection | 336 | yes, no |
| Reason for chemotherapy delay, others | 337 | yes, no | Discontinuation, hematotoxicity | 336 | yes, no |
| Completion of scheduled chemotherapy | 102 | yes, no | Discontinuation, other adverse events | 336 | yes, no |
| TUMOR EVALUATION | | | Discontinuation, text data about other adverse events | 211 | text |
| Baseline sum diameter of target lesions, mm | 639 | number | Discontinuation, patient refusal related to adverse events | 370 | yes, no |
| Measurement date of baseline sum diameter of target lesions, date | 637 | date | Discontinuation, patient refusal unrelated to adverse events | 370 | yes, no |
| Minimum sum diameter of target lesions during observed period, mm | 627 | number | Discontinuation, death during trial treatment | 370 | yes, no |
| Best reduced rate of target lesion during observed period, % | 627 | number | Discontinuation, others | 370 | yes, no |
| Measurement date of minimum sum diameter of target lesions, date | 625 | date | Outcome | 1287 | alive, death, unknown |
| Max growth rate of target lesion during observed period, % | 633 | number | Date of last observed survival | 557 | date |
| Measurement date of max sum diameter of target lesions, date | 11 | date | Date of death | 943 | date |
| New lesion emergence during trial treatment | 704 | yes, no | Cause of death | 760 | death by primary disease, death by other diseases, death related to treatment, other, unknown |
| New lesion, mediastinal lymph node | 129 | yes, no | Cause of death, text data | 407 | text |
| New lesion, intrathoracic (except for pleural and pericardial lesion) | 129 | yes, no | Progressive disease by the end of radiotherapy | 994 | yes, no |
| New lesion, pleural and pericardial lesion | 129 | yes, no | Date of progression/no progression confirmation by the end of radiotherapy | 985 | date |
| New lesion, central nerve | 156 | yes, no | Last day of progression free confirmation by the end of radiotherapy | 948 | date |
| New lesion, others | 129 | yes, no | Progressive disease after the end of radiotherapy | 994 | yes, no |
| New lesion, text data about others | 129 | text | Date of progression/no progression confirmation after the end of radiotherapy | 950 | date |
| Diagnosis date of new lesion | 129 | date | Last day of progression free confirmation after the end of radiotherapy | 195 | date |
| Diagnosis method of new lesion | 12 | text | Progressive disease during the whole observed period | 1286 | yes, no |
| Best response of target lesion during the whole observed period | 531 | CR, PR, SD, PD, NE | Date of progression/no progression confirmation during the whole observed period | 1276 | date |
| Best response of non-target lesion during the whole observed period | 293 | CR, non-CR/non-PD, PD, NE | Last day of progression free confirmation during the whole observed period | 262 | date |
| New lesions emergence during the whole observed period | 524 | N, Y | Progressed site, within the irradiated area | 802 | yes, no |
| Best overall response during the whole observed period | 1249 | CR, PR, SD, PD, NE | | | |
| TREATMENT COMPLETION AND OUTCOME | | | | | |
| Completion of trial treatment | 1073 | yes, no | | | |
| Discontinuation of trial treatment | 1073 | yes, no | | | |

Table S2. Definition, Name, and Number of Available Cases for Each Item (continued)

| Items | Number of cases | Definition | Items | Number of cases | Definition |
|---|-----------------|------------------|---|-----------------|------------------|
| Progressed site, outside of the irradiated area | 802 | yes, no | Start date of subsequent systemic chemotherapy no3 | 74 | date |
| Progressed site, others about an association with the irradiated area | 177 | yes, no | Anticancer drug 3-1 | 138 | text |
| Progressed site, primary site | 571 | yes, no | Anticancer drug 3-2 | 33 | text |
| Progressed site, any lymph node | 553 | yes, no | Anticancer drug 3-3 | 2 | text |
| Progressed site, pulmonary hilum/mediastinum/claviculae | 480 | yes, no | Text data about subsequent systemic chemotherapy no3 | 138 | text |
| Progressed site, other lymph node | 485 | yes, no | Subsequent radiotherapy | 843 | yes, no, unknown |
| Progressed site, central nerve | 575 | yes, no | Start date of subsequent radiotherapy no1 | 164 | date |
| Progressed site, bone | 561 | yes, no | Subsequent radiotherapy no1, irradiated cite | 30 | text |
| Progressed site, liver | 559 | yes, no | Subsequent radiotherapy no1, text data of irradiated cite | 166 | text |
| Progressed site, adrenal | 556 | yes, no | Subsequent radiotherapy no1, irradiated dose per fraction | 34 | number |
| Progressed site, pulmonary | 527 | yes, no | Subsequent radiotherapy no1, irradiated total dose | 49 | number |
| Progressed site, pleural effusion/pleural lesion | 535 | yes, no | Start date of subsequent radiotherapy no2 | 48 | date |
| Progressed site, others | 534 | yes, no | Subsequent radiotherapy no2, irradiated cite | 15 | text |
| Progressed site, others text data | 583 | text | Subsequent radiotherapy no2, text data of irradiated cite | 50 | text |
| SUBSEQUENT TREATMENT | | | Subsequent radiotherapy no2, irradiated dose per fraction | 13 | number |
| Subsequent treatment | 1035 | yes, no | Subsequent radiotherapy no2, irradiated total dose | 18 | number |
| Subsequent systemic chemotherapy | 1042 | yes, no, unknown | Subsequent surgical procedure | 843 | yes, no, unknown |
| Start date of subsequent systemic chemotherapy no1 | 317 | date | Date of surgical procedure | 48 | date |
| Anticancer drug 1-1 | 547 | text | Surgical procedure, text data | 47 | text |
| Anticancer drug 1-2 | 204 | text | | | |
| Anticancer drug 1-3 | 7 | text | | | |
| Text data about subsequent systemic chemotherapy no1 | 549 | text | | | |
| Start date of subsequent systemic chemotherapy no2 | 174 | date | | | |
| Anticancer drug 2-1 | 299 | text | | | |
| Anticancer drug 2-2 | 70 | text | | | |
| Anticancer drug 2-3 | 8 | text | | | |
| Text data about subsequent systemic chemotherapy no2 | 299 | text | | | |

M, male; F, female; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NSCLC, non-small cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; Gy, gray; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable.

Table S3. Version of CTCAE of the Trials Integrated Into the Database

| Trials | CTCAE Ver. |
|-----------|------------|
| JCOG0301 | 2.0 |
| JCOG9812 | 2.0 |
| NJLCG0601 | 3.0 |
| OLCSG0007 | 2.0 |
| SPECTRA | 4.0 |
| TORGI018 | 4.0 |
| WJTOG0105 | 2.0 |
| WJOG5008L | 3.0 |

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; JCOG, Japan Clinical Oncology Group; NJLCG, North Japan Lung Cancer Group; OLCSG, Okayama Lung Cancer Study Group; WJOG, West Japan Oncology Group; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group.