

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG2302

間質性肺炎を合併する非小細胞肺癌の二次治療におけるニボルマブ療法と
S-1 療法を比較するランダム化第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.1

Randomized phase III trial comparing nivolumab therapy and S-1 therapy in the
second-line treatment of non-small cell lung cancer with interstitial pneumonitis

略称: nivolumab vs S-1 in 2nd line NSCLC with IP (NICE IP)

グループ代表者: 大江 裕一郎

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

研究代表者(研究代表医師): 小暮 啓人

国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸器内科
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

研究事務局: 丹羽 英之

国立病院機構 名古屋医療センター 呼吸器内科
〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

2023 年 8 月 13 日

JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2302)

2024 年 6 月 8 日

ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認

2024 年 8 月 27 日

ver. 1.0.1.修正 JCOG データセンター長確認

2024 年 9 月 5 日

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会 承認

0. 概要

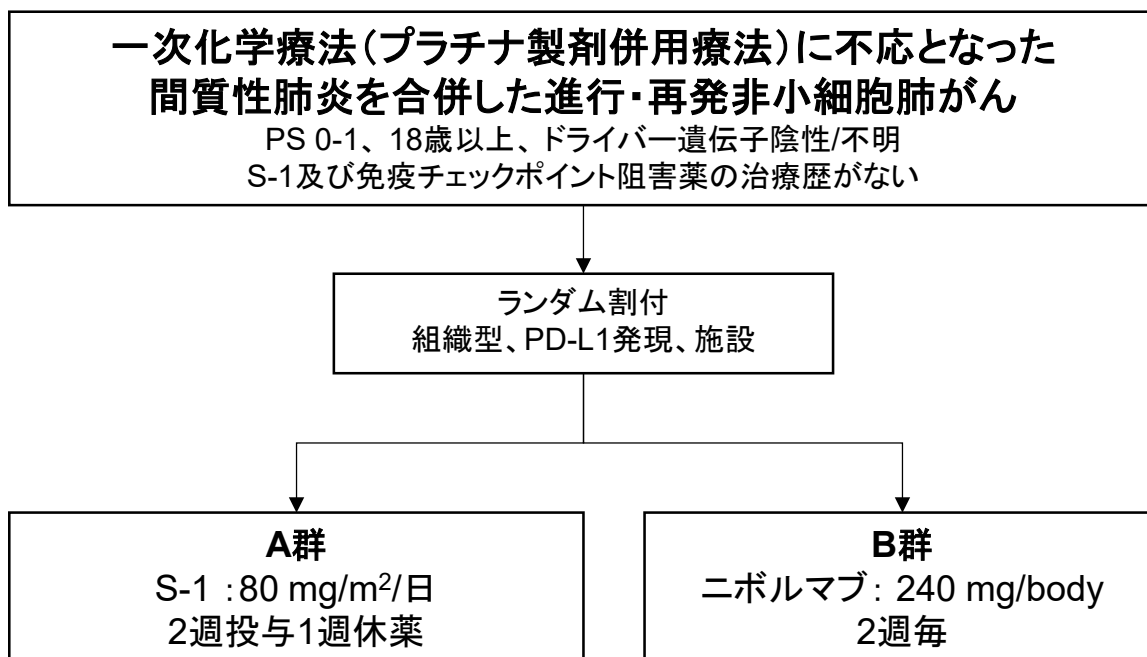
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「間質性肺炎を合併する非小細胞肺癌の二次治療におけるニボルマブ療法と S-1 療法を比較するランダム化第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「間質性肺炎を合併する非小細胞肺癌の二次治療におけるニボルマブ療法と S-1 療法の第Ⅲ相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本試験の目的は画像上非 UIP パターンの特発性間質性肺炎 (Radiologic Non-UIP IIPs: RNIP) 合併非小細胞肺癌の二次治療において、試験治療であるニボルマブが標準治療である S-1 より優れていることを検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合、無間質性肺炎急性増悪期間
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

※ 患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

1) 組織診(切除検体)、生検、細胞診のいずれかにより非小細胞肺癌と診断^{*1}されている(「3.2. 病理組織分類」参照)。

※1 組織診、細胞診で組織型が異なる場合は①組織診、②細胞診の優先順で組織型を選択する。なお、「扁平上皮癌」、「非小細胞癌、扁平上皮癌を示唆」を扁平上皮癌と扱い、それ以外を非扁平上皮癌と扱う。

2) 以下の①～②のいずれかに該当する。

- ① 根治的放射線照射不能Ⅲ期またはⅣ期
- ② 術後再発

3) がんに対する薬物療法歴について以下のすべてを満たす

- ① S-1、免疫チェックポイント阻害薬の治療歴がない。
- ② 本試験の対象となる非小細胞肺癌に対して、以下のプラチナ製剤と S-1 以外の細胞傷害性抗がん薬を含むプラチナ製剤併用療法^{*2}のレジメンによる一次治療に不応または不耐^{*3}である。

※2 プラチナ製剤併用療法には以下の薬剤を含む。

- ・ プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン)
- ・ S-1 以外の細胞傷害性抗がん薬(ナブパクリタキセル、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲ

ムシタピン、ペメトレキセド、ビンレルビン、イリノテカン)

- ・ 血管新生阻害薬(ベバシズマブ、ラムシルマブ)を含むことを許容する

※3 本試験における不応・不耐の定義

- ・ 不応: 一次治療中に画像による PD または臨床的増悪を認めた場合
- ・ 不耐: 毒性により、薬剤の再投与が不可能と判断される場合

- ③ 術前・術後補助療法が実施された場合は以下の薬剤^{※4}を除く抗がん薬の最終投与日から 168 日以上経過(同一曜日の最終投与日は許容する)している。また、術後 UFT の治療歴は最終投与日からの経過日数によらず許容する。術前・術後補助療法は一次治療歴に含めない。

※4 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの T 細胞共刺激もしくはチェックポイント経路を特異的に標的とする薬剤。

- 4) 本試験で対象となる間質性肺炎(2.1.8. 参照)が画像上疑われ、以下のすべてを満たす。
- ① 膠原病や薬剤性、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎など原因の明らかな間質性肺疾患(ILD)ではない。
- ※ 特発性間質性肺炎(HPs)の診断においては放射線画像診断医、呼吸器内科医、病理診断医によって総合的に判断することを推奨する。
- ② 胸部薄切 CT にて以下の項目をすべて満たしている。
- i. 蜂巣肺を認めない。
 - ii. 高分解能 CT 所見が、放射線画像診断医により ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 年の国際分類に基づく Probable UIP pattern、Indeterminate for UIP pattern、Alternative diagnosis pattern のいずれかと判断されている(表 3.3.3. 参照)(放射線診断レポートまたは診療録に必ず記載すること)。
- ③ 間質性肺炎の急性増悪(3.4. 参照)の既往がない。
- ④ 抗核抗体が 80 倍未満である
- ⑤ 呼吸機能検査で%VC が 80%以上である。
- ⑥ 登録前に肺間質の病理組織診または細胞診を行った場合、UIP または蜂巣肺を伴う Probable UIP と確定診断されていない(表 3.3.4. 参照)(登録前の病理組織診・細胞診は必須ではない)。
- 5) 非扁平上皮癌については活性型 *EGFR* 遺伝子変異(exon 19 部分欠失変異、exon 21 L858R 点変異、G719X 点変異、L861Q 点変異、S768I 点変異、およびそれらの変異+T790M 点変異)が陰性である(扁平上皮癌では *EGFR* 遺伝子検査は必須ではない)。
- 6) *ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*BRAF*(V600E) 遺伝子変異、*MET* exon 14 スキッピング変異、*RET* 融合遺伝子、*NTRK* 融合遺伝子が陰性または不明(不明には未検査・検体不良、登録時に検査結果が得られていない場合を含む)。
- 7) 登録日の年齢が 18 歳以上である。
- 8) Performance status (PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 9) PD-L1(22C3)の発現は問わない。
- 10) 測定可能病変の有無は問わない。
- 11) Grade 3 以上の上大静脈症候群・心嚢液貯留・胸水・腹水、有症状の脳転移・髄膜癌腫症、放射線治療や外科手術を要する脊椎転移がない。
- 12) 登録前に以下の先行治療または処置を行った場合には、終了からの規定期間が経過している。
- ① 非中枢神経系転移巣に対する緩和的放射線治療
最終照射日から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)ただし、登録前 168 日以内の 30 Gy を超える胸部内病変への放射線治療歴があれば不適合。
 - ② 中枢神経系転移巣に対する定位照射・ γ ナ이프治療
最終照射日から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)
 - ③ 全脳照射
最終照射日から 14 日以上経過している(登録日の 2 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)
 - ④ ドレナージ
胸水^{※5}、心嚢液、腹水に対してドレナージで 24 時間以上の排液を行った場合には、排液を中止してから 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日のドレナージは許容する)、かつ排液中止以降、Grade 3 以上の体液貯留が認められていない。24 時間未満の排液を行った場合は経過期間は問わない。

※5 胸水:タルク製剤、抗菌薬、OK432 のいずれかの薬剤(これら以外の抗がん薬は許容しない)の胸腔内注入後、排液を中止以降、Grade 3 以上の胸水がない場合も許容する。

- ⑤ 胸膜癒着術
処置施行から7日以上経過している(登録日の1週間前の同一曜日の処置施行は許容する)
- ⑥ 輸血、造血因子製剤の投与
登録前直近の製剤投与から7日以上経過している(登録日の1週間前の同一曜日の製剤投与は許容する)
- ⑦ 切開を伴う生検、外傷に対する処置
処置施行から7日以上経過している(登録日の1週間前の同一曜日の処置施行は許容する)
- ⑧ 全身麻酔を伴う外科的治療
治療から14日以上経過している(登録日の2週間前の同一曜日の治療は許容する)
- 13) 自己免疫疾患※6がない、および慢性的または再発性の自己免疫疾患の既往歴を有さない。ただし、適切な治療によってコントロールが良好な1型糖尿病、内服治療のみを必要とする甲状腺機能亢進症/低下症、全身治療を必要としない自己免疫性皮膚疾患(天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)は適格とする。
- ※6 自己免疫疾患:関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、IgG4 関連疾患、血管炎症候群、混合性結合組織病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性睪炎、特発性血小板減少性紫斑病、甲状腺機能亢進症/低下症、1型糖尿病、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑など。
- 14) 登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前14日以内に輸血を行っていないこと)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する場合、ALT $\leq 200 \text{ U/L}$)
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する場合、ALT $\leq 200 \text{ U/L}$)
 - ⑦ SpO₂ $\geq 90\%$ (室内気)
 - ⑧ クレアチニンクリアランス* $\geq 50 \text{ mL/min}$
- * クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 50 mL/min 以上であること。推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。
- Cockcroft-Gault 式
男性: $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$
女性: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$
- 15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群:S-1 療法

S-1 療法を3週1コースとして行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日	休薬日
S-1	80-120 mg/body [*]	p.o.	day 1~14	day 15~21

B 群:ニボルマブ療法

ニボルマブ:240 mg/body 2週1コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ニボルマブ	240 mg/body	div	day 1

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:180人

予定登録期間:3年。追跡期間:登録終了後1.5年。解析期間:1年。総研究期間:5.5年

臨床研究の開始予定日 2024年10月1日

臨床研究の終了予定日 2031年3月31日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF入力など:JCOGデータセンター(16.12.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG運営事務局/JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)