

JCOG2311

切除不能または再発食道癌に対するニボルマブ＋イピリムマブ(Nivo＋Ipi)療法と
放射線治療＋Nivo＋Ipi療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験実施計画書 ver. 1.0.0

A Randomized controlled phase II Trial comparing Nivolumab, ipilimumab plus
radiotherapy Versus nivolumab plus ipilimumab for metastatic esophageal cancer

略称: ART NOUVEAU

グループ代表者: 竹内 裕也

浜松医科大学医学部 外科学第二講座

研究代表者(研究代表医師): 對馬 隆浩

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

〒411-0007 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

研究事務局: 坂中 克行

京都大学医学部附属病院 放射線治療科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

2023年10月26日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2311)

2024年7月24日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認

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

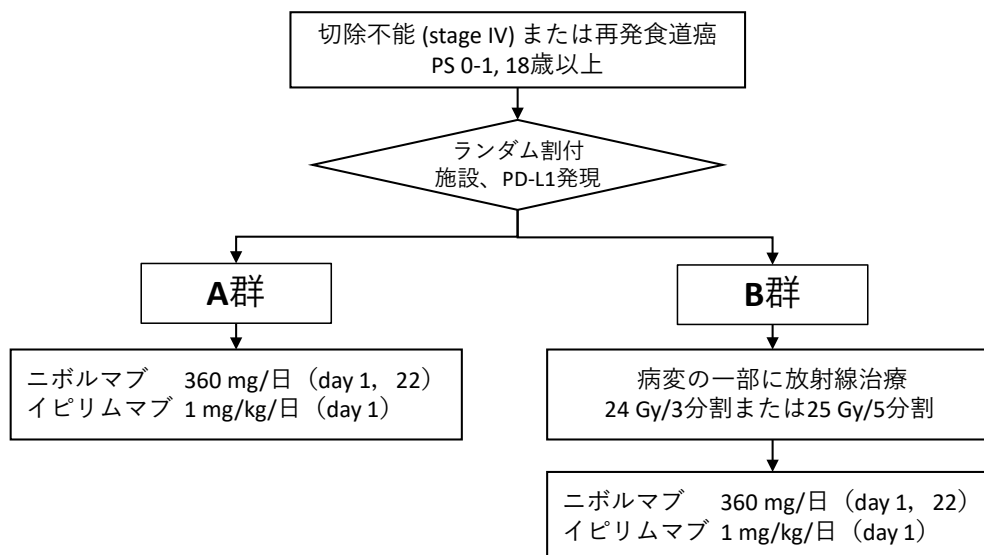
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

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:「切除不能または再発食道癌に対するニボルマブ+イピリムマブ(Nivo+Ipi)療法と放射線治療+Nivo+Ipi 療法を比較するランダム化第 II 相試験」

平易な研究名称:「切除不能または再発食道癌に対するニボルマブ+イピリムマブ療法と放射線治療+ニボルマブ+イピリムマブ療法を比較するランダム化第 II 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除不能または再発食道癌患者を対象とする一次治療において、ニボルマブ(Nivo)+イピリムマブ(Ipi)療法と比較して、Nivo+Ipi 療法導入時に病変の一部に放射線治療を行う試験治療が、無増悪生存期間を改善するかを検討する。

Primary endpoint: 無増悪生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、奏効割合、奏効持続期間、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) 食道原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかと診断されている(副病変の生検は必須としないが、生検を行って癌であった場合には扁平上皮癌か腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれかであること)。
- 2) Tumor proportion score (TPS)によるPD-L1 発現検査結果が判明している。発現不明例は不適格。
- 3) 食道病変の主占居部位(原発巣)が、頸部食道・胸部食道・食道胃接合部(UICC-TNM 第 8 版)のいずれかに存在する、もしくは存在していた。
- 4) 頸部、胸部、腹部造影 CT 検査※にて、切除不能または再発食道癌と診断され、以下の①②のいずれかを満たす。

※ 造影剤アレルギーの既往、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT ができない場合は単純 CT も可。

① 切除不能食道癌の場合、以下の i) -iv) をすべて満たす。

- i) 食道原発巣の壁深達度が cT1-4a (UICC-TNM 第 8 版)である。また、リンパ節転移の大動脈、椎体、気管、気管支、肺動静脈への浸潤を認めない
- ii) #102mid(中深頸リンパ節)、#104(鎖骨上リンパ節)以外の遠隔転移を有する
- iii) Dysphagia score ≤ 2
- iv) 以下の照射対象となり得る条件(3.6.参照)を満たす病変が少なくとも 1 つ存在する
 - a) 未照射かつ壁深達度が cT2 以上の食道原発巣
 - b) 未照射かつ短径 1.5 cm 以上のリンパ節病変

- c) 未照射かつ長径 1 cm 以上の遠隔転移巣
- ② 再発食道癌の場合、以下の i)–vi) をすべて満たす。
- i) 食道病変を有する場合、壁深達度が cT1–4a (UICC–TNM 第 8 版) である。また、リンパ節転移の大動脈、椎体、気管、気管支、肺動静脈への浸潤を認めない
 - ii) 102mid (中深頸リンパ節)、#104 (鎖骨上リンパ節) 以外の遠隔転移を有する
 - iii) Dysphagia score ≤ 2
 - iv) 局所領域の単発再発ではない
 - v) 肺の単発病変ではない
 - vi) 以下の照射対象となり得る条件 (3.6. 参照) を満たす病変が少なくとも 1 つ存在する
 - a) 未照射かつ壁深達度が cT2 以上の食道病変
 - b) 未照射かつ短径 1.5 cm 以上のリンパ節病変
 - c) 未照射かつ長径 1 cm 以上の遠隔転移巣
- 5) 本試験治療で照射の対象となる病変 (3.6. 参照) 以外に測定可能病変を有する。
 - 6) 登録日の年齢が 18 歳以上である。
 - 7) 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)。
 - 8) 症状のある骨転移がなく、症状のある脳転移もない。
 - 9) 放射線治療担当医への登録前コンサルテーションにて、本試験の有効性評価に用いる測定可能病変 (標的病変) に照射することなく、リスク臓器の線量制限を越えずに規定した放射線治療が可能と判断される。
 - 10) 放射線治療の既往がある場合、以下の①②のいずれかを満たす。
 - ① 切除不能食道癌の場合、以下のすべてを満たす
 - i) 食道癌に対する放射線治療の既往がない
 - ii) 他がん種への治療として、肺を照射野に含む放射線治療の既往がある場合、放射線最終治療日から登録日までに 52 週以上経過している。
 - iii) 他がん種への治療として、肺を照射野に含まない放射線治療の既往がある場合、放射線最終治療日から登録日までに 26 週以上経過している。
 - ② 再発食道癌の場合、以下のすべてを満たす
 - i) 食道癌または他がん種への治療として、肺を照射野に含む放射線治療の既往がある場合、放射線最終治療日から登録日までに 52 週以上経過している。
 - ii) 食道癌または他がん種への治療として、肺を照射野に含まない放射線治療の既往がある場合、放射線最終治療日から登録日までに 26 週以上経過している。
 - 11) 切除不能または再発食道癌に対する薬物療法の治療歴がない。なお、初発の食道癌に対して化学療法の既往がある場合、化学療法投与終了後 24 週 (168 日) 以降の再発である (最終投与日の 24 週目の同一曜日の再発は可)。
 - 12) 免疫チェックポイント阻害薬投与の既往がない。
 - 13) 登録前に抗菌薬投与を受けていた場合は、抗菌薬の最終投与日から 7 日間以上経過している (登録日の 1 週間前の同一曜日の抗菌薬の投与はあってもよい)。
 - 14) 登録前に輸血を受けていた場合は、直近の輸血から 7 日以上経過している (登録日の 1 週間前の同一曜日の輸血はあってもよい)。
 - 15) 胸部 CT で診断される間質性肺炎を合併していない。ただし放射線肺臓炎の既往や器質化病変はあってもよい。
 - 16) Grade 2 以上の肺臓炎を認めない。
 - 17) 自己免疫疾患がない、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。
 - 18) 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 白血球数 $\leq 8,600/\text{mm}^3$ または好中球数リンパ球数比 (NLR) ≤ 5
 - ② 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - 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 $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

19) 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:ニボルマブ+イピリムマブ療法

ニボルマブ (360 mg/body 3 週毎投与または 240 mg/body 2 週毎投与) + イピリムマブを 6 週 1 コースとし、無効と判断するまで継続する。

B群:ニボルマブ+イピリムマブ療法+放射線治療

設定した照射対象病変に対し、放射線治療を実施する。放射線治療終了後、ニボルマブ (360 mg/body 3 週毎投与または 240 mg/body 2 週毎投与) + イピリムマブを 6 週 1 コースとし、無効と判断するまで継続する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 74 人

予定登録期間: 2.5 年。追跡期間: 登録終了後 1 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 4.5 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 2029 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.)