

JCOG2403

病期 IIB/IIC と顕微鏡的リンパ節転移を有する病期 III の BRAF V600 変異を有する
悪性黒色腫に対する術後補助療法としての BRAF/MEK 阻害薬と抗 PD-1 抗体を
比較するランダム化第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.1

A randomized phase III trial of adjuvant therapy with BRAF/MEK inhibitors versus
anti-PD-1 antibody in resected stage IIB/IIC and microscopic stage III BRAF V600-
mutant melanoma

略称: B-CHECK-AD

グループ代表者: 並川 健二郎

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

研究代表者/研究事務局: 並川 健二郎

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

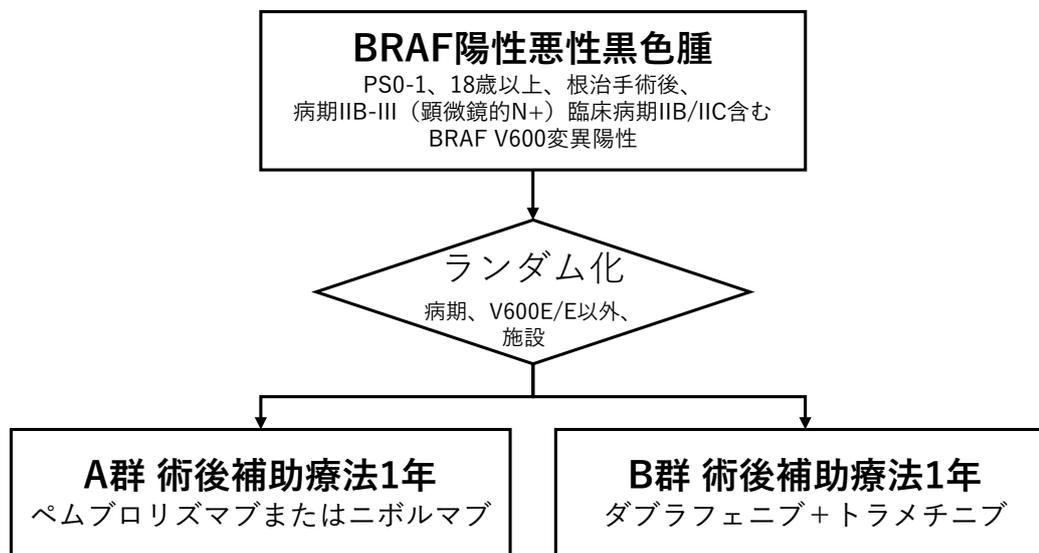
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

| | |
|-----------------|---------------------------------|
| 2024 年 7 月 11 日 | JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2403) |
| 2025 年 4 月 12 日 | ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認 |
| 2025 年 7 月 9 日 | ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長確認 |
| 2025 年 7 月 17 日 | 国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認 |

0. 概要

本試験は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に従って実施する。

0.1. シェーマ



0.2. 目的

病期 IIB/IIC と顕微鏡的リンパ節転移を有する III 期の BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫(BRAF 陽性メラノーマ)を対象に、試験治療である BRAF/MEK 阻害薬(BRAF/MEKi)のダブラフェニブ+トラメチニブ(Dab/Tram)を用いた術後補助療法が、標準治療である抗 PD-1 抗体(ペムプロリズマブまたはニボルマブ)を用いた術後補助療法に比べて無再発生存期間(relapse-free survival:RFS)において非劣性であることを検証する。

| | |
|-------------------------|---|
| Primary endpoint: | 無再発生存期間(relapse-free survival:RFS) |
| Key secondary endpoint: | 永続的な有害事象発生割合(術後補助療法開始から3年経過時、死亡時、次治療としての全身薬物療法開始時のいずれか早い時点で残存する Grade 2 以上の治療関連有害事象) |
| Secondary endpoints: | 全生存期間(overall survival:OS)、 無遠隔転移生存期間(distant metastasis-free survival:DMFS)、 有害事象発生割合、QOL 非悪化割合(EORTC QLQ-C30) |

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) 病理組織学的に悪性黒色腫(メラノーマ)と診断されている。
- 2) 悪性黒色腫の AJCC-TNM 分類第 8 版で以下の①、②のいずれかと診断されている。

- ① 以下のすべてを満たす。
 - ・ 手術検体の病理組織診断で T3b、T4a、T4b のいずれかである。
 - ・ 肉眼的リンパ節転移がない。
- ② 以下のすべてを満たす。
 - ・ 手術検体の病理組織診断で T0～T3a のいずれかである
 - ・ 顕微鏡的リンパ節転移、衛星転移、in-transit 転移の 1 つ以上を有する。
 - ・ 肉眼的リンパ節転移がない。

- 3) 最新の視触診および全身造影 CT 検査^{※1}(頭部^{※2}～鼠径部)で遠隔転移を認めない。

※1 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT も許容。

※2 頭痛、悪心、嘔吐、痙攣、運動麻痺などの中樞神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移を疑う症状を有する場合は脳 MRI にて明らかな転移がないことを確認する(造影 MRI か単純 MRI かは問わない。他院で行った MRI 検査画像を入手して適格性が評価できる場合には他院で行った MRI 検査も可。

脳転移検索として脳 MRI を行った場合は、頭部 CT は不要である。

- 4) 国内で承認された体外診断用医薬品で BRAF V600 変異が検出されている。
- 5) 既知の病巣(原発巣、衛星転移^{※1}、in-transit 転移^{※2})の病理組織学的完全切除が得られている(センチネルリンパ節生検実施の有無、および領域リンパ節郭清の有無は問わない)。
 - ※1 衛星転移:原発腫瘍の 2 cm 以内に生じた皮膚転移
 - ※2 in-transit 転移:原発腫瘍と領域リンパ節転移の間に生じた皮膚転移(衛星転移は除く)
- 6) 術後 7 日以降、63 日以内である(完全切除が得られた手術日を day 0 とし、day 7 から day 63 まで登録可)。
- 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) 経口摂取が可能である。
- 10) 他がん種を含め、免疫チェックポイント阻害薬、BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬のいずれによる治療歴もない。
- 11) 自己免疫疾患^{※1}がない。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。
 - ※1 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、自己免疫性膵炎、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。
- 12) 登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 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 $\geq 1,200/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (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 $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 13) 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:術後補助療法(ペムブロリズマブまたはニボルマブ)

ペムブロリズマブまたはニボルマブによる 1 年間の術後補助療法を行う。

1) ペムブロリズマブ

| 薬剤 | 投与量 | 投与方法 | 投与日 |
|----------|---------------|------|------------|
| ペムブロリズマブ | ① 200 mg/body | div | day 1 3 週毎 |
| | ② 400 mg/body | div | day 1 6 週毎 |

- 「① 200 mg/body を 3 週間隔」または「② 400 mg/body を 6 週間隔」で点滴静注する。
- ①と②の投与方法は切り替え可能(投与間隔が適切であれば①→②→①などとしてよい)。

2) ニボルマブ

| 薬剤 | 投与量 | 投与方法 | 投与日 |
|-------|---------------|------|------------|
| ニボルマブ | ① 240 mg/body | div | day 1 2 週毎 |
| | ② 480 mg/body | div | day 1 4 週毎 |

- 「① 240 mg/body を 2 週間隔」または「② 480 mg/body を 4 週間隔」で点滴静注する。
- ①と②の投与方法は切り替え可能(投与間隔が適切であれば①→②→①などとしてよい)。

B 群:術後補助療法(ダブラフェニブ+トラメチニブ)

ダブラフェニブ+トラメチニブによる1年間(4週1コースとして13コース)の術後補助療法を行う。

| 薬剤 | 投与量 | 投与法 | | 投与日 |
|---------|-------------|------|--------|----------|
| ダブラフェニブ | 150 mg/body | 1日2回 | 空腹時に内服 | day 1-28 |
| トラメチニブ | 2 mg/body | 1日1回 | 空腹時に内服 | day 1-28 |

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:各群70人、両群計140人

予定登録期間:5年。追跡期間:登録終了後3.5年。解析期間:1年。総研究期間:9.5年

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.)

QOL調査に関するもの:QOL研究事務局(16.7.)

登録手順、CRF入力など:JCOGデータセンター(16.12.)

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.)