

既治療の進行・再発非小細胞肺癌を対象としたニボルマブ治療
における、効果と至適投与期間予測に関する観察研究
New Epoch
研究実施計画書 概要

【研究代表者】

國頭 英夫

日本赤十字社医療センター 化学療法科

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-22

TEL : 03-3400-1311

【プロトコル作成者】

後藤 悌

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511

【統計解析責任者】

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

TEL : 03-3817-7280

2016年2月2日	ver 0.1
2016年3月14日	ver1.0 PHRF 承認
2016年5月27日	ver1.1
2016年7月1日	ver1.2 改訂
2017年12月6日	ver1.3 改訂

本実施計画書は、研究代表者の許可を得ずに外部に公開してはならない。

0 概要

0.1.目的

ニボルマブの有効性を予測する臨床的な因子を探索する。治療を開始して早期の要因と効果(病勢制御)と有害事象(1型糖尿病、皮膚障害、下痢、甲状腺機能低下症、肺毒性等)の関係を、進行期肺がん患者を対象に検討する。

0.2.背景

免疫機能を利用したがん治療は長らく研究されてきた。局所での炎症の惹起、がん細胞を「異物」として認識する標識である抗原のワクチン化、免疫細胞を体外で処理し輸注する方法が試みられたが十分な効果を得ることができなかった。1990年代になると、がん細胞が免疫細胞からの攻撃を回避するための分子が解明され、その1つであるPD-1/PDL-1シグナル経路を標的とした治療が有効であることが2010年頃より報告されてきた(1)。

PD-1/PDL-1シグナル経路を標的とした治療薬は、複数の抗PD-1抗体や抗PDL-1抗体が開発されている。非小細胞肺がんで行って有効性が示されたのは抗PD-1抗体であるニボルマブとペンブロリズマブである(2-4)。プラチナ併用化学療法が無効となった既治療非小細胞肺がんの二次治療において、従来の標準治療薬であるドセタキセルよりもいずれの治療薬も有効性を示すことができた。2015年12月より、悪性黒色腫に引き続き進行期非小細胞肺がんを対象に、ニボルマブは日本で承認された。今後も、腎がん、頭頸部がんなどでの承認が予想される。

細胞増殖を制御することを目的に殺細胞抗がん剤やがん細胞の増殖を司る分子を標的としていた従来分子標的薬とは、PD-1/PDL-1シグナル経路を標的とした治療は概念が大きく異なる。PD-1/PDL-1は免疫チェックポイントにかかわり、免疫反応の正負を調節する分子である。従来薬とは効果の出現時期、効果を予測する方法、有害事象のパターンが異なる。分子標的薬は、その名の通り、標的としたがん細胞の分子によって効果が異なる。例えばEGFR阻害薬はEGFR遺伝子変異、ALK阻害薬はALK融合遺伝子の有無によって効果を予測することができた。抗PD-1/PDL-1抗体はがん細胞のPDL-1の発現や、がん細胞周囲のリンパ球のPD-1と効果に関連があるという報告もあるが、ニボルマブにおいてはその精度は不十分である(2, 3, 5)。さらにPDL-1の免疫染色方法も確立していない(6)。現時点では効果のある患者を選別する因子として免疫染色によるPDL-1は臨床的には有用ではない。

従来薬は、6-8週間の治療にて効果を判定することができた。腫瘍が縮小するかどうかで短期的な効果を確認できたし、増大を防ぐことができて、それなりに効果があると予測していた。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬においては、一旦増大した後に、腫瘍が縮小する、いわゆるpsuedo progressionが報告されている(7)。腫瘍細胞周囲へのリンパ球の浸潤などによって、CTなどによる画像検査ではまるで腫瘍が増大しているようにみえることがその原因といわれている。現時点では真の増大との区別をつけることができず、ニボルマブが本来は無効である患者にたいしても中止するタイミングを難しくしている。

ニボルマブの使用に当たっては、早期に効果のある患者群を同定すること、治療を中止するタイミングを適切に判断することが必要となる。Pseudo-progressionと真の増大を区別したり、効果を予測したりすることが求められる。臨床的な因子で候補と考えられるのは、有害事象と患者の自覚症状である。有害事象と効果の関連については、EGFRに対する治療で提唱されている(8)。抗PD-1抗体であるペンブロリズマブでは皮疹と効果の関係も報告されている(9)。甲状腺機能低下症などの免疫関連有害事象にも、

効果との関連がある可能性がある。非小細胞肺がんの QOL は、治療前値、治療早期の変化が、効果の指標となる可能性がある(10)。患者の自覚症状が、真の増大を早期に判断したり、その後の治療効果を予測するかもしれない。さらには、肺がんの進行時に発症しやすい肺炎と、ニボルマブによる肺障害の鑑別にも役立つであろう。

以上から、ニボルマブ治療前から QOL などの自覚症状を定期的に測定し、有害事象と併せてその後の治療効果を予測することで、長期的な予後や有害事象（1 型糖尿病、皮膚障害、下痢、甲状腺機能低下症、肺毒性等）を予測し、ニボルマブが効果のある患者に投与するとともに、無効な患者には早期に中止することができるようにし、ニボルマブによる治療の恩恵を社会的に最大化することが、本研究の目的である。

0.3.研究対象者

適格基準：

- 1) 細胞診または組織診にて診断された非小細胞肺がん患者
- 2) 根治的治療の適応とならず、1 レジメン以上の化学療法に既治療で、実地診療として 2 次または 3 次化学療法として、ニボルマブの投与が予定されている患者
 - 術後化学療法または根治目的の放射線化学療法の治療終了日から 2 年以上経過している場合には、その治療はレジメン数として数えない。
 - 継続 (continuance) 維持化学療法 (初回レジメンに含まれる薬剤をプラチナを除いて併用) は 1 レジメンとする
 - 切り替え (switch) 維持化学療法 (初回レジメンに含まれない薬剤をプラチナを除いて併用) は 2 レジメンとする
- (例) 2005 年 1 月 1 日に術後化学療法 (CDDP+VNR) 終了
 - 2006 年 12 月 31 日に CDDP+PEM・2007 年 2 月から DTX・2007 年 5 月から Nivolumab →不適格
 - 2006 年 12 月 31 日に DTX・2007 年 2 月から TS1・2007 年 5 月から Nivolumab →不適格
 - 2007 年 1 月 1 日に CDDP+PEM・2007 年 2 月から DTX・2007 年 5 月から Nivolumab →適格
- 3) 20 歳以上で本研究に対する同意が得られている患者
- 4) RECIST (ver1.1) による評価可能病変を有する患者

除外基準

- 1) EGFR 遺伝子変異 (Exon19 欠失・L858R・T790M・その他)、ALK 融合遺伝子を有する患者
- 2) QOL 調査 (EQ-5D-5L) の質問票への回答が不可能な患者
- 3) ステロイドをプレドニン換算量にして 11mg 以上内服している患者

0.4. 研究対象者数と研究実施期間

- 1) 調査対象者数：300 例（扁平上皮がん 100 例・非扁平上皮がん 200 例を上限とする）
- 2) 登録期間：研究許可日～2017年12月31日
- 3) 研究実施期間：研究許可日～2020年3月31日（観察期間は2019年12月31日）

0.5. 研究方法

1) 研究デザイン

本研究は、化学療法既治療例の非小細胞肺癌で適格性を満たした患者を対象に、日常診療において実施する診療情報を収集し、有効性を確認する観察研究である。

2) ニボルマブの投与方法

研究対象者に対し、ニボルマブを1回3mg/kgを2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注し、治療の継続が妥当と医師に判断された場合は繰り返す。

3) 調査項目

- A) 一般所見：ニボルマブ投与前、3回目投与前（+/-7日）、5回目投与前（+/-7日）、7回目投与前（+/-7日）、13回目投与前（+/-7日）、25回目投与前（+/-7日）
全身状態（ECOGのPerformance Status；PS）、体温、併用薬[NSAIDs(アセトアミノフェンも含む)・ステロイド]
 - B) 血液・生化学的検査：ニボルマブ投与前、3回目投与前（+/-7日）、5回目投与前（+/-7日）、7回目投与前（+/-7日）、13回目投与前（+/-7日）、25回目投与前（+/-7日）
白血球数・リンパ球数（または白血球に対する割合）・アルブミン・ALT・ALP・CRE・LDH・CRP・TSH（測定時のみ）・FT4（測定時のみ）・腫瘍マーカー（治療前に上昇しているもののみ）・その他
 - C) 画像診断：ニボルマブ投与前、9週（+/-7日）、17週（+/-14日）、25週（+/-21日）、1年目（+/-28日）
胸部/腹部および骨盤のCT検査又はMRI検査による効果判定は、各研究機関において行う。
 - D) ニボルマブ投与状況（日常診療に基づいて継続投与し、ニボルマブ投与中止もしくは1年目まで調査する）
投与日、投与量、投与量変更有無とその理由
 - E) QOL調査：QOL調査(EQ-5D-5L)を、ニボルマブ投与前、3回目投与前（+/-7日）、5回目投与前（+/-7日）、7回目投与前（+/-7日）、13回目投与前（+/-7日）、に調査する。
 - F) 転帰調査（データセンターからの問い合わせは原則として8週・6ヶ月・1年後に行う）
増悪の有無（増悪日、増悪部位）、投与中に臨床的な増悪（Clinical PD）*と判断された日・理由、生存（最終生存確認日）、死亡（死亡日）、死因（原病死、他がん死、その他）、追跡不能（最終生存確認日）、重篤な有害事象
- * 臨床的な増悪（Clinical PD）の理由は下記のいずれかとする。
- 進行によってなにかしらの臨床症状を有する
 - 進行によって全身状態（PS）が低下する
 - 主要臓器を脅かすもの（がん性リンパ管症・骨髄転移・癌性髄膜炎・肝障害を有する肝転移など）
 - 複数臓器、複数箇所での明らかな（unequivocal）増大

0.6.評価項目

主要評価項目：

項目：治療開始 6 ヶ月に RECIST にて SD・PR・CR の患者の割合 (DCR: disease control rate)

目的：治療開始後 8 週の評価項目で、治療開始後 6 ヶ月の DCR を予測する因子を探索する

副次的評価項目：

項目：

- 1) 奏効割合 (Response rate: RR)
- 2) 2 年生存を予測する各因子の相関
- 3) 全生存期間 (Overall Survival ; OS)、1 年・2 年生存率
- 4) RECIST による無増悪生存期間 (PFS : progression free survival)
- 5) 臨床的な増悪までの期間 (cPFS : clinical progression-free survival)
- 6) 1 型糖尿病、皮膚障害、下痢、甲状腺機能低下症、肺毒性等の発現頻度
- 7) QOL 値 (EQ-5D-5L) の推移

目的：

- 1) 2 年生存を予測する因子
- 2) 肺毒性を予測する因子
- 3) 各評価項目の関連性

0.7.問合せ先、送付先

研究代表者

國頭 英夫

日本赤十字社医療センター 化学療法科

〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4 丁目 1 番 22 号

TEL : 03-3400-1311 FAX : 03-3409-1604

E-mail : kunito_hideo@med.jrc.or.jp

プロトコル作成者 [医学的判断を伴う問い合わせ]

後藤 悌

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 FAX : 03-3542-3815

E-mail : ygoto-tky@umin.net

解析責任者

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

TEL : 03-3817-7280

E-mail : ohashiy.00e@g.chuo-u.ac.jp

登録・症例報告書に関する書類の送付先、問い合わせ

国立国際医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部 JCRAC データセンター

大津 洋/安原 明美

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

TEL : 03-5287-5121 FAX : 03-5287-5126

E-mail : jcrac-cspor-lc04@hosp.ncgm.go.jp

症例登録の受付、症例報告書の回収及びデータマネジメントを行う

運営事務局

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業 (CSPOR) 事務局

山尾 彰/村松 亜矢/秋田 美穂

〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-1-7

TEL : 03-5287-2636 FAX : 03-5287-2634

E-mail : cspor-lc04@csp.or.jp