

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業  
「非小細胞肺癌に対する PD-1 経路阻害薬の継続と休止に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」班  
国立がん研究センター研究開発費 29-A-3  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

# JCOG1701

## 非小細胞肺癌に対する PD-1 経路阻害薬の継続と休止に関する ランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.01

Randomized phase III study comparing cessation or continuation of  
PD-1 Pathway Blockade for patients with advanced non-small-cell lung cancer

略称: SAVE study

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): 大江 裕一郎

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

事務局: 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

2017年3月18日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1701)

2018年12月18日 ver. 1.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2019年1月31日 ver. 1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

2019年3月14日 国立研究開発法人がんセンター東病院臨床審査委員会承認

## 0. 概要

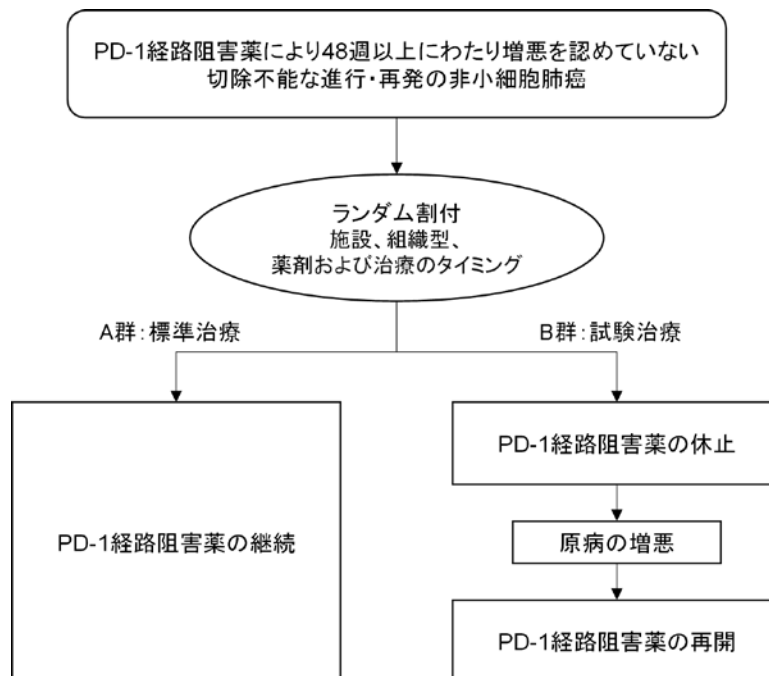
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

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:「非小細胞肺癌に対する PD-1 経路阻害薬の継続と休止に関するランダム化比較第 III 相試験」

平易な研究名称:「非小細胞肺癌に対する PD-1 経路阻害薬の継続/休止に関する試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

進行・再発の非小細胞肺癌に対して、PD-1/PD-L1 経路を標的とした免疫チェックポイント阻害薬(PD-1 経路阻害薬:ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ)により 52 週(364 日)以上にわたり増悪を認めない患者に対して PD-1 経路阻害薬を休止する治療法の臨床的有用性を、PD-1 経路阻害薬を増悪まで継続する治療法とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint:	全生存期間(overall survival: OS)
Secondary endpoints:	無増悪生存期間(progression free survival: PFS)
	治療戦略有効期間(time to failure of strategy: TFS)
	有害事象発生割合
	重篤な有害事象発生割合
	PD-1 経路阻害薬再開例の奏効割合(B 群)
	PD-1 経路阻害薬再開例の無増悪生存期間(PFS-RETREAT)(B 群)

### 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の確定診断\*が得られている。  
(「3.3. 病理組織分類」参照)

※ 組織診(切除検体)で、「腺癌」、「扁平上皮癌」、「大細胞神経内分泌癌」、「カルチノイド腫瘍」、「大細胞癌」、「腺扁平上皮癌」、「肉腫様癌」、「分類不能癌」、「唾液腺型腫瘍」のいずれかと診断されている

※ 生検または細胞診で「腺癌」、「扁平上皮癌」、「非小細胞癌、腺癌を示唆」、「非小細胞癌、扁平上皮癌を示唆」、「LCNEC を示唆する非小細胞癌」、「非小細胞癌 NOS」のいずれかと診断されている(「3.3. 病理組織分類」参照)。なお、生検あるいは細胞診による診断のうち、「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、「腺癌」、「非小細胞癌、腺癌を示唆」、「LCNEC を示唆する非小細胞癌」、「非小細胞癌 NOS」を非扁平上皮癌と扱う

- ※ 組織診(切除検体)、生検、細胞診、で組織型が異なる場合は、①組織診(切除検体)、②生検、③細胞診の優先順で組織型を選択する
- 2) PD-1 経路阻害薬に関して以下の①②のいずれかを満たす。なお、術前・術後補助化学療法は一次治療としない。
- ① 一次治療としてペムブロリズマブを投与されており、かつ以下の i)～iv)をすべてを満たす。
- ペムブロリズマブに他の抗がん治療を併用していない。
  - ペムブロリズマブ 200 mg/body を 9 回以上投与されている。
  - ペムブロリズマブを開始してから 52 週(364 日)以上、62 週(434 日)以内である。
  - ペムブロリズマブを登録前 4 週(28 日)以内に 1 回以上投与されている。
- ② 二次治療以降の治療として、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブのいずれかを投与されており、かつ以下の i)～v)をすべてを満たす。
- ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブのいずれかに他の抗がん薬を併用した既往がない。
  - 以下のいずれかを満たす。
    - 細胞傷害性抗がん薬を 1 種類以上、1 回以上投与されている。
    - EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子を有する場合は、それぞれ EGFR 阻害薬、ALK 阻害薬、ROS1 阻害薬、BRAF 阻害剤が 1 回以上投与されていること(細胞傷害性抗がん薬の投与歴の有無は問わない)。
  - ニボルマブの場合は 3 mg/kg または 240 mg/body を 14 回以上、ペムブロリズマブの場合は 200 mg/body を 9 回以上、アテゾリズマブの場合は 1,200 mg/body を 9 回以上投与されている。
  - ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブのいずれかの治療を開始してから 52 週(364 日)以上、62 週(434 日)以内である。
  - ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブのいずれかを登録前 4 週(28 日)以内に 1 回以上投与されている。
- 3) PD-1 経路阻害薬の治療効果に関して以下の①②をすべて満たす。
- ① PD-1 経路阻害薬投与開始直前の CT と比べて登録前 4 週(28 日)以内の CT で病変が明らかに縮小している(径または径和が 30%以上減少に相当する縮小であることを目安とする)。なお、病変が測定不能病変のみの場合は、担当医が明らかに効果があったと判断した場合には縮小とみなす(例:胸水などの胸膜病変であれば胸水の明らかな減少、骨病変は疼痛の明らかな軽減、微小肺転移では画像検査での明らかな陰影の改善など)
- ② 登録前 4 週(28 日)以内に原病の増悪(臨床的増悪を含む)がない。
- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 5) 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)。
- 6) 登録前 8 週(56 日)以内に以下のいずれの治療も受けていない。
- 転移巣に対する放射線治療(ナイフ治療を含む)
  - 胸水ドレナージでの 24 時間以上の排液
  - 胸膜癒着術
  - 全身麻酔を伴う外科的治療
- 7) 登録時に PD-1 経路阻害薬との因果関係がある<sup>※1</sup>Grade 3 以上の有害事象を認めない。なお、登録前に Grade 3 以上の有害事象があっても、プレドニゾン換算で 15 mg/日以下のステロイド薬<sup>※2</sup>により登録時に有害事象が Grade 2 以下になっている患者は適格とする(ステロイド薬以外の免疫抑制薬や免疫グロブリンによる治療歴のある患者は不適格)。
- ※1 因果関係がある: possible、probable、definite のいずれかと判断(PD-1 経路阻害薬により生じた/重症化したと考える方がもっともらしければ“possible”、原病の増悪や他の要因によると考える方がもっともらしければ“unlikely”と判断する)
- ※2 プレドニゾン換算で 15 mg のステロイド薬:メチルプレドニゾン 12 mg、デキサメタゾン 1.5 mg、ヒドロコルチゾン 60 mg、ベタメタゾン 1.5 mg、トリアムシノロン 12 mg
- 8) 登録時に PD-1 経路阻害薬との因果関係がない Grade 3 以上の肺臓炎を認めない。

- 9) 自己免疫疾患<sup>\*</sup>の合併、または慢性的もしく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、ホルモン補充療法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(尋常性白斑、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)は適格とする。

※ 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

- 10) 症状のある脳転移、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。  
 11) Grade 3 以上の、上大静脈症候群、心嚢水貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。  
 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 白血球数 $\geq 2,500/\text{mm}^3$   
 ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$   
 ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$   
 ④ AST $\leq 100 \text{ U/L}$   
 ⑤ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$   
 ⑥ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$   
 ⑦ 室内気下 SpO<sub>2</sub> $\geq 90\%$   
 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

##### 標準治療群(A 群)

登録前に投与されていた PD-1 経路阻害薬を「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当しない限り継続する。ニボルマブは 240 mg/body を 2 週間隔、ペムブロリズマブは 200 mg/body を 3 週間隔、アテゾリズマブは 1,200 mg/body を 3 週間隔で投与する。

##### 試験治療群(B 群)

登録前に投与されていた PD-1 経路阻害薬の治療を休止する。

以下のいずれかを満たした場合、PD-1 経路阻害薬を再開する

- ・ 画像検査による増悪(新病変の出現や、径または径和の 10%以上の増大を目安とする)
- ・ 腫瘍に伴う症状の出現または悪化
- ・ 臨床的に明らかな増悪

PD-1 経路阻害薬の再開後は、登録前に投与されていた PD-1 経路阻害薬を「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当しない限り継続する。ニボルマブは 240 mg/body を 2 週間隔、ペムブロリズマブは 200 mg/body を 3 週間隔、アテゾリズマブは 1,200 mg/body を 3 週間隔で投与する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 216 人

予定登録期間: 3 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 7 年

臨床研究の開始予定日 2019 年 4 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2026 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.)