

# JCOG1905

進行性腎細胞癌に対する 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. 1.0.1

A randomized controlled phase III trial on continued or paused PD-1 pathway  
blockade for patients with advanced renal cell carcinoma

略称: STOP study

グループ代表者: 西山 博之

筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科

研究代表者(研究代表医師): 江藤 正俊

九州大学病院 泌尿器科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

研究事務局: 武内 在雄

九州大学病院 泌尿器科

〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

2019 年 7 月 2 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1905)

2020 年 2 月 18 日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2020 年 4 月 20 日 ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長承認

2020 年 4 月 23 日 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会 承認

## 0. 概要

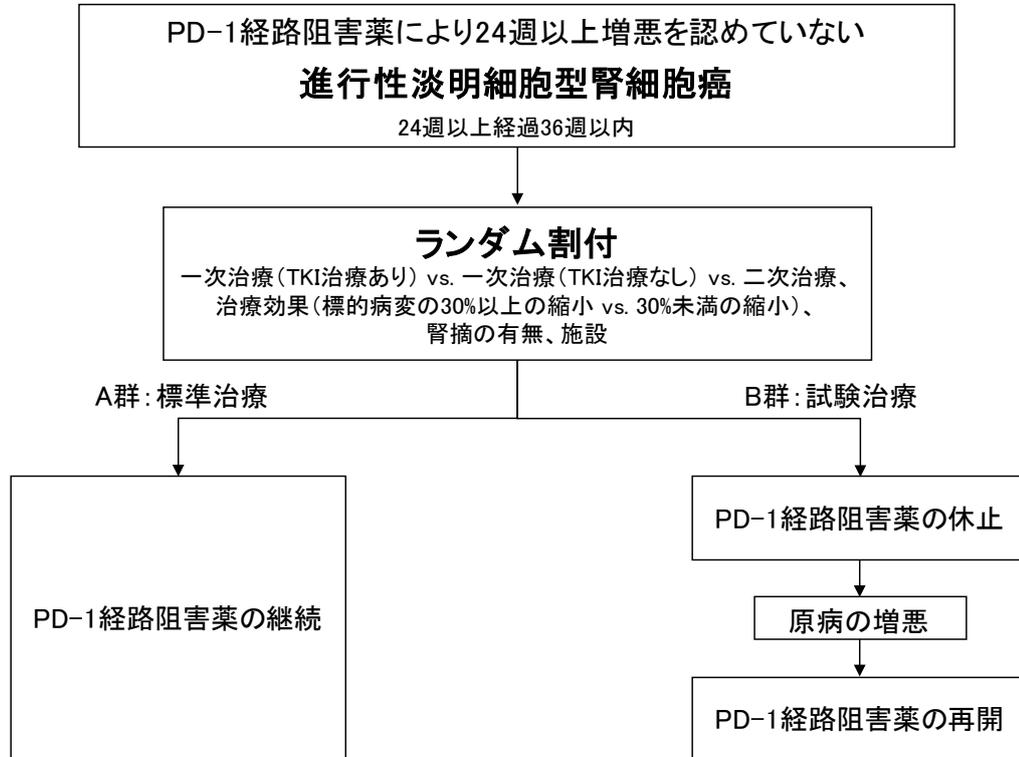
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

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:「進行性腎細胞癌に対する 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:「進行性腎細胞癌に対する PD-1 経路阻害薬の継続と休止に関する試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

進行性(切除不能もしくは転移性)淡明細胞型腎細胞癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬(PD-1 経路阻害薬)を投与し、開始後 24 週時点で増悪およびコントロール不能の有害事象を認めていない患者を対象に、PD-1 経路阻害薬を休止する治療法の臨床的有用性を、標準治療である PD-1 経路阻害薬を継続投与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(2nd RR) (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) 原発巣または転移巣の生検組織診で主たる組織型が淡明細胞型腎細胞癌と診断されている。
- 2) PD-1 経路阻害薬投与開始前に進行性(切除不能もしくは転移性)腎細胞癌と診断されている。
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 4) 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)。
- 5) PD-1 経路阻害薬に関して以下の①～③のいずれかを満たす。
  - ① 一次治療としてニボルマブ+イピリムマブ併用療法が行われた場合、以下の i)～iv)のすべてを満たす。
    - i) 登録時にニボルマブ以外の抗がん薬を併用していない。
    - ii) ニボルマブ 240 mg/bodyを 7 回以上投与されている。
    - iii) ニボルマブを開始してから 24 週(168 日)以上、36 週(252 日)以内である。

- iv) ニボルマブを登録前 4 週(28 日)以内に 1 回以上投与されている。
- ② 一次治療としてペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法が行われた場合、以下の i)~iv)のすべてを満たす。登録までに有害事象等によりアキシチニブのみ中止されていてもよい。
- i) 登録時にペムブロリズマブ、アキシチニブ以外の抗がん薬を併用していない。
- ii) ペムブロリズマブ 200 mg/bodyを 5 回以上投与されている。
- iii) ペムブロリズマブを開始してから 24 週(168 日)以上、36 週(252 日)以内である。
- iv) 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。
- ③ 二次治療以降の治療としてニボルマブが投与されている場合、以下の i)~v)のすべてを満たす。
- i) 登録時にニボルマブ以外の抗がん薬を併用していない。
- ii) ニボルマブ以外の PD-1 経路阻害薬の投与歴がない。
- iii) ニボルマブ 240 mg/bodyを 7 回以上投与されている。
- iv) ニボルマブを開始してから 24 週(168 日)以上、36 週(252 日)以内である。
- v) ニボルマブを登録前 4 週(28 日)以内に1回以上投与されている。
- 6) 登録前に腎摘除や転移巣切除を行った場合、術後に残存する病変がある。なお、PD-1 経路阻害薬の投与により画像上消失し、切除しなかった病変も残存する病変とする。
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 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<sup>※1</sup>にてすべての病変で縮小傾向が認められる(径または径和の 0%以上減少に相当する縮小<sup>※2</sup>であることを目安とする)。登録前 4 週以内に腎摘除や転移巣切除を行った場合、手術後の CT にて病変を確認し、病変が測定不能病変のみの場合は、担当医によって明らかに効果があったと判断された場合には登録可能とする(例: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)。
- ※1 CT は造影 CT が望ましいが、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 も許容する。
- ※2 すべての病変が PD-1 経路阻害薬治療開始前の CT と比べて縮小傾向にあると判断されることを目安とし、測定誤差の範囲内と思われるわずかな径の増大(5 mm 未満を目安とする)や過去に一過性の増大を示した病変はあっても全体として縮小傾向にあると判断されれば「0%以上減少に相当する縮小」とみなしてよい。
- 9) 他のがん種に対し、化学療法、放射線治療、ホルモン療法、分子標的薬いずれの既往もない。
- 10) 自己免疫疾患<sup>※</sup>の合併、自己免疫疾患の既往歴がない。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、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(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
- 11) 登録時に症状のある脳転移、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。
- 12) 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、プレドニゾロン換算で 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”とする)
- ※2 プレドニゾロン換算で 15 mg のステロイド薬: メチルプレドニゾロン 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
- 13) 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 ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$ (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 推定 GFR $\geq 20 \text{ mL/min}$ (推定 GFR 値は必ず診療録に記載すること)  
 推定 GFR(eGFR)計算式:男性:eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) =  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$   
 女性:eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) =  $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$

14) 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:標準治療群

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 週間隔で投与する。

##### B 群:試験治療群

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 週間隔で投与する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:250 人

予定登録期間:5 年。追跡期間:登録終了後 4 年。解析期間:1 年。総研究期間:10 年

臨床研究の開始予定日 2020 年 6 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2030 年 5 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.)