

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
肺がん内科グループ

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-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」班

# JCOG2007

ドライバー遺伝子陰性・不明の未治療進行非小細胞肺癌に対する  
プラチナ製剤併用化学療法＋ペムブロリズマブとプラチナ製剤併用化学療法  
＋ニボルマブ＋イピリムマブのランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver. 1.0.1  
A Multicenter Randomized Phase III Study comparing Pembrolizumab + Platinum Combination  
Chemotherapy with Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Combination Chemotherapy for  
Treatment-naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Gene alteration  
Pembro + Chemo vs Nivo + Ipi + Chemo Phase III (NIPPON)

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): 岡本 勇  
九州大学病院 呼吸器科  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

研究事務局: 白石 祥理  
九州大学病院 呼吸器科  
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

2020年8月18日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC2007)  
2021年1月21日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコル審査委員会審査承認  
2021年3月2日 ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長承認  
2021年3月11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

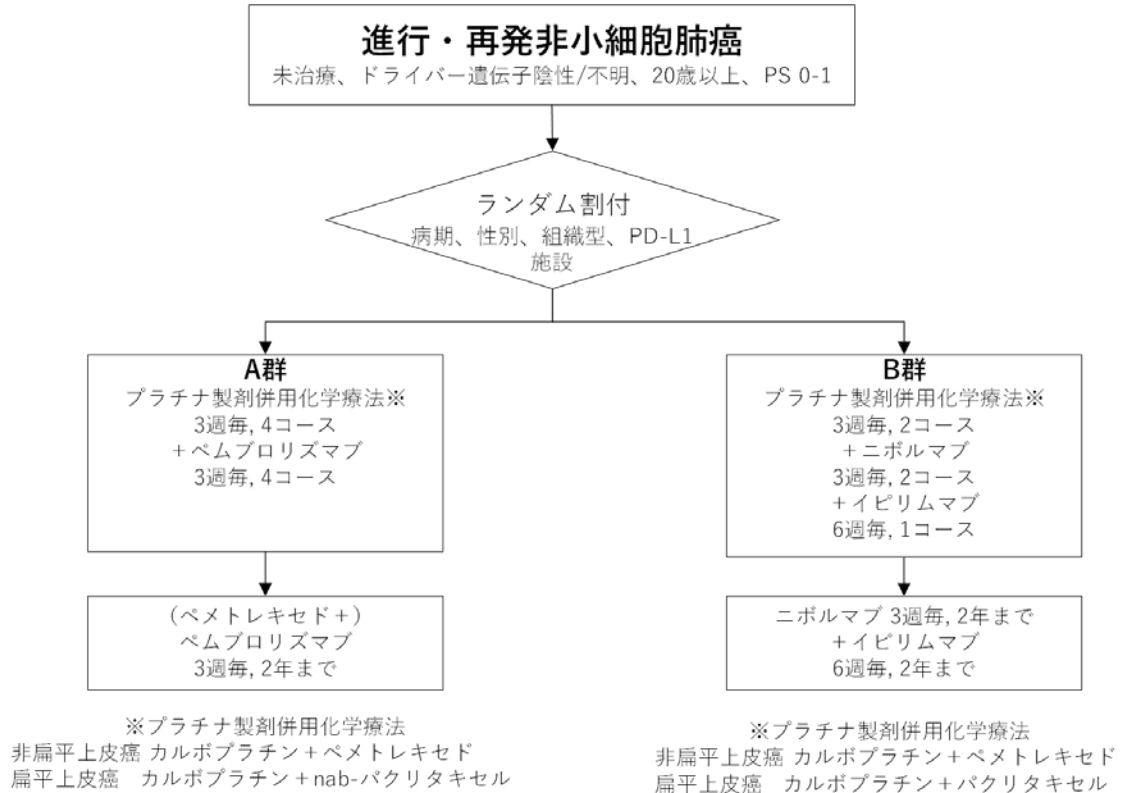
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

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:「ドライバー遺伝子陰性・不明の未治療進行非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用化学療法＋ペムブロリズマブとプラチナ製剤併用化学療法＋ニボルマブ＋イピリムマブのランダム化比較第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「非小細胞肺癌に対する化学療法＋ペムブロリズマブと化学療法＋ニボルマブ＋イピリムマブの第Ⅲ相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

ドライバー遺伝子陰性・不明の未治療進行非小細胞肺癌において、試験治療群(プラチナ製剤併用化学療法＋ニボルマブ＋イピリムマブ、4 剤併用)の全生存期間が標準治療群(プラチナ製剤併用化学療法＋ペムブロリズマブ、3 剤併用)よりも上回ることを検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: PD-L1 Tumor proportion score (TPS) 1%未満の全生存期間、  
無増悪生存期間、奏効期間、奏効割合、  
登録日から3年時点までの生存曲線下の面積 (restricted mean survival time :  
RMST)、  
有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、  
Quality of Life (Patient Reported Outcome)

### 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と診断<sup>※1</sup> されている(「3.2. 病理組織分類」参照)。

※1 組織診、細胞診で組織型が異なる場合は、①組織診、②細胞診の優先順で組織型を選択する。

なお、「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、それ以外を非扁平上皮癌と扱う。

- 2) 以下の①～③のいずれかに該当する。

① 根治的放射線照射不能Ⅲ期またはⅣ期

- ② 術後再発
- ③ 最終照射日から 168 日以上経過(同一曜日の最終照射日は許容する)した体幹部根治的放射線照射後再発
- 3) 本試験の対象となるがんに対する全身薬物療法歴がない。ただし、以下の薬剤<sup>※2</sup>を除く術前・術後補助療法は最終投与日から 168 日以上経過(同一曜日の最終照射日は許容する)していれば適格とする。また、術後 UFT の治療歴は最終投与日からの経過日数によらず適格とする。
- 4) 他のがん種に対して以下の薬剤<sup>※2</sup>による化学療法歴がない。  
 ※2 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの T 細胞共刺激もしくはチェックポイント経路を特異的に標的とする薬剤。
- 5) 非扁平上皮癌については活性型 *EGFR* 遺伝子変異(exon 19 部分欠失変異、exon 21 L858R 点変異、G719X 点変異、L861Q 点変異、S768I 点変異、およびそれらの変異+T790M 点変異)が陰性である(扁平上皮癌では *EGFR* 遺伝子検査は必須ではない)。
- 6) *ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*BRAF*(V600E) 遺伝子変異、*MET* exon 14 スキッピング変異、*RET* 融合遺伝子、*NTRK* 融合遺伝子が陰性または不明(不明には未検査・検体不良、登録時に検査結果が得られていない場合を含む)。
- 7) 登録日の年齢が 20 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) PD-L1 (22C3) の発現は問わない。
- 10) 測定可能病変の有無は問わない。
- 11) 登録前に以下の先行治療または処置を行った場合には、終了からの規定期間が経過している。
- ① 非中枢神経系転移巣に対する緩和的放射線治療  
 最終照射日から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)  
 ただし、登録前 168 日以内の 30 Gy を超える胸郭内病変への放射線治療歴は除外する。
- ② 中枢神経系転移巣に対する定位照射・γナイフ治療  
 最終照射日から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)
- ③ 全脳照射  
 最終照射日から 14 日以上経過している(登録日の 2 週間前の同一曜日の最終照射日は許容する)
- ④ ドレナージ  
 胸水<sup>※3</sup>、心嚢液、腹水に対してドレナージで 24 時間以上の排液を行った場合には、排液を中止してから 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日のドレナージは許容する)、かつ排液中止以降、Grade 3 以上の体液貯留が認められていない。24 時間未満の排液を行った場合は、経過期間は問わない。  
 ※3 胸水: タルク製剤、抗菌薬、OK432 のいずれかの薬剤(これら以外の抗がん薬は許容しない)の胸腔内注入後、排液を中止以降、Grade 3 以上の胸水が見られない場合も許容する。
- ⑤ 胸膜癒着術  
 処置施行から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の処置施行は許容する)
- ⑥ 輸血、造血因子製剤の投与  
 登録前直近の製剤投与から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の製剤投与は許容する)
- ⑦ 切開を伴う生検、外傷に対する処置  
 処置施行から 7 日以上経過している(登録日の 1 週間前の同一曜日の処置施行は許容する)
- ⑧ 全身麻酔を伴う外科的治療  
 治療から 14 日以上経過している(登録日の 2 週間前の同一曜日の治療は許容する)
- 12) 有症状の脳転移・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。
- 13) 自己免疫疾患<sup>※4</sup>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。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。  
 ※4 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。

- 14) 胸部 CT で診断される間質性肺炎を合併していない(ただし照射野内の放射線肺臓炎の既往・器質化は許容する)。
- 15) 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 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 7 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 $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する場合、AST $\leq 200 \text{ U/L}$ )
  - ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$ (肝転移を有する場合、ALT $\leq 200 \text{ U/L}$ )
  - ⑦ 室内大気下での SpO<sub>2</sub> $\geq 92\%$ (SpO<sub>2</sub>は必ず診療録に記載すること)
  - ⑧ クレアチンクリアランス $\geq 45 \text{ mL/min}$ (Cockcroft-Gault 式による推定値または 24 時間蓄尿法。Cockcroft-Gault 式による推定値は必ず診療録に記載すること。24 時間蓄尿法では体表面積補正は行わないこと)  
推定値で 45 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿法による実測値で 45 mL/min 以上であることが確認されれば適格。  
Cockcroft-Gault 式  
男性:  $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$   
女性:  $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
- 16) 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。
- 17) 附随研究用の治療開始前の採便について同意が得られている。

## 0.4. 治療

### 0.4.1. A 群

#### 非扁平上皮癌の場合

<1~4 コース> 3 週毎 × 4 コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1 3 週毎
ペムレキセド	500 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1 3 週毎
ペムプロリズマブ	① 200 mg	div	day 1 3 週毎
	② 400 mg	div	day 1 6 週毎 (カルボプラチンとペムレキセドの両剤が中止規準に該当した場合のみ)
葉酸	0.5 mg	po	ペムレキセド投与開始日の 7 日以上前から連日。 ペムレキセド最終投与日から 22 日目まで。
ビタミン B <sub>12</sub>	1 mg	im	ペムレキセド投与開始日の 7 日以上前に投与し、以後、約 9 週毎に投与(ペムレキセドの投与スケジュールにあわせて調整可)。ペムレキセド最終投与まで。

<5 コース以降> 3 週毎 プロトコール治療開始から 2 年まで

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ペムレキセド	500 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1 3 週毎
ペムプロリズマブ	① 200 mg	div	day 1 3 週毎
	② 400 mg	div	day 1 6 週毎 (ペムレキセドが中止規準に該当した場合のみ)
葉酸	0.5 mg	po	ペムレキセド投与開始日の 7 日以上前から連日。 ペムレキセド最終投与日から 22 日目まで。
ビタミン B <sub>12</sub>	1 mg	im	ペムレキセド投与開始日の 7 日以上前に投与し、以後、約 9 週毎に投与(ペムレキセドの投与スケジュールにあわせて調整可)。ペムレキセド最終投与まで。

**扁平上皮癌の場合**

&lt;1~4コース&gt;3週毎×4コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日	
カルボプラチン	AUC 6	div	day 1	3週毎
ナブパクリタキセル	100 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1、8、15	3週毎
ペムブロリズマブ	① 200 mg	div	day 1	3週毎
	② 400 mg	div	day 1	6週毎

(カルボプラチンとナブパクリタキセルの両剤が中止規準に該当した場合のみ)

&lt;5コース以降&gt;3週毎 プロトコール治療開始から2年まで

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

## 0.4.2. B群

**非扁平上皮癌の場合:**

&lt;1~2コース&gt;3週毎×2コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日	
カルボプラチン	AUC 5	div	day 1	3週毎
ペメレキセド	500 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1	3週毎
ニボルマブ	360 mg	div	day 1	3週毎
イピリムマブ	1 mg/kg	div	day 1	6週毎
葉酸	0.5 mg	po	ペメレキセド投与開始日の7日以上前から連日。 ペメレキセド最終投与日から22日目まで。	
ビタミン B <sub>12</sub>	1 mg	im	ペメレキセド投与開始日の7日以上前に投与し、以後、約 9週毎(ペメレキセドの投与スケジュールにあわせて調整 可)。ペメレキセド最終投与まで。	

&lt;3コース以降&gt;3週毎 プロトコール治療開始から2年まで

薬剤	投与量	投与方法	投与日	
ニボルマブ	360 mg	div	day 1	3週毎
イピリムマブ	1 mg/kg	div	day 1	6週毎

**扁平上皮癌の場合**

&lt;導入療法&gt;3週毎×2コース

薬剤	投与量	投与方法	投与日	
カルボプラチン	AUC 6	div	day 1	3週毎
パクリタキセル	200 mg/m <sup>2</sup>	div	day 1	3週毎
ニボルマブ	360 mg	div	day 1	3週毎
イピリムマブ	1 mg/kg	div	day 1	6週毎

&lt;維持療法&gt;3週毎 プロトコール治療開始から2年まで

薬剤	投与量	投与方法	投与日	
ニボルマブ	360 mg	div	day 1	3週毎
イピリムマブ	1 mg/kg	div	day 1	6週毎

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録患者数:422 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      2021 年 5 月 1 日

臨床研究の終了予定日      2028 年 4 月 30 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(16.13.)

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(16.11.)