

## LOGIK2004

### 未治療脳転移を有する進行非小細胞肺癌を対象とした プラチナ製剤併用化学療法＋ニボルマブ＋イピリムマブの第 II 相試験

#### Phase II Study of Nivolumab, Ipilimumab (checkpoint inhibitors) , Platinum Combination Chememotherapy for Treatment-naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Untreated Brain Metastases (NIke Study)

#### 研究計画書

**LOGIK 代表世話人：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  
TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390  
E-mail: okamoto.isamu.290@m.kyushu-u.ac.jp

**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  
TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390  
E-mail: okamoto.isamu.290@m.kyushu-u.ac.jp

**研究事務局：土屋 裕子**

北九州市立医療センター呼吸器内科  
〒802-0077 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1  
TEL: 093-541-1831 FAX: 093-533-8718  
E-mail: yukotsuchiya07@gmail.com

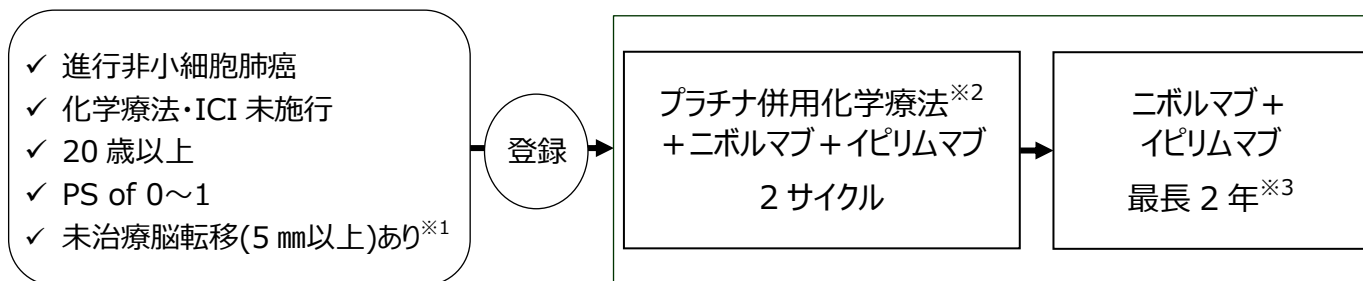
**白石 祥理**

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  
TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390  
E-mail: shiraishi.yoshimasa.258@m.kyushu-u.ac.jp

2021年2月15日	初版	ver.1.0
2021年4月8日		Ver.1.1
2021年6月9日	改訂	Ver.1.2

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



※1 ただし、緊急に放射線治療や外科的切除を要する脳転移例は組み入れ不可とする。

※2 プラチナ併用化学療法：カルボプラチン+パクリタキセル/ペメトレキセド

※3 プロトコル治療は治療開始から最長 2 年間(24 ヶ月)と規定しているが、プロトコル治療を完了後、治療期間 2 年を超えて本治療を継続することを許容する。その場合は後治療として継続する。

### 0.2. 目的

ドライバー遺伝子陰性・不明の未治療脳転移を有する進行非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用化学療法 + ニボルマブ + イピリムマブの有効性と安全性を評価すること。

Primary endpoint : 脳転移の奏効割合 (modified RECIST criteria)

Secondary endpoints : 脳転移の無増悪生存期間、3・6・9・12 ヶ月の脳転移無増悪生存割合、脳局所療法までの期間、脳転移増悪後の脳転移への局所療法の有無・方法、脳転移以外の奏効割合、脳転移以外の無増悪生存期間、全身性の奏効割合、全身性の無増悪生存期間、全生存期間、安全性

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 適格規準

1) 組織診、細胞診のいずれかにより非小細胞肺癌と診断※1 されている（「4.1. 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) 臨床病期は以下の①～③のいずれかに該当する。

① IV 期

② 術後再発

③ 最終照射日から 168 日（24 週）以上経過した体幹部根治的放射線照射後再発

3) 本研究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、※2 の薬剤を除く術前・術後補助療法は最終投与日から 168 日（24 週）以上経過していれば、登録可とする。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登録可とする。

※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。

- 4) 他のがん種に対して適格規準 3) ※2 の薬剤による化学療法歴がない。
- 5) 非扁平上皮癌については *EGFR* 遺伝子変異が陰性である。なお、扁平上皮癌の場合 *EGFR* 遺伝子検査は不要。  
(*EGFR* 遺伝子変異検査の試料は、細胞診検体、組織検体、血漿検体のいずれも可。)
- 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。
- 7) 同意取得時年齢が 20 歳以上。
- 8) ECOG performance status (PS) が 0~1 である。(PS は必ず診療録に記載すること)
- 9) 登録前 28 日以内 (28 日前の同一曜日は可) の頭部 MRI (可能な限り造影 MRI) で最長径がスライス幅の 2 倍以上かつ 5mm 以上の未治療脳転移を有する。脳転移症状の有無は問わない。ただし、脳転移に対して緊急に放射線治療や外科的切除を要する症例、放射線治療歴、手術歴のある症例は登録不可とする。  
また、脳転移に対する抗浮腫療法としてのステロイドの投与期間・投与量には制限はない。
- 10) 脳転移以外の測定可能病変の有無は問わない。  
ただし、登録前 28 日以内 (28 日前の同一曜日は可) の胸腹部 CT 検査 (可能な限り造影 CT) 実施は必須である。
- 11) 登録前に以下の先行治療又は処置を行った場合には、終了からの規定期間 (登録日と同一曜日の場合は許容する) 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。  
ただし、登録前 168 日(24 週)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 ドレナージ  
胸水※3、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、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の経過期間は問わない。  
※3 胸水については、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剤は許容しない) の胸腔内注入後の場合も許容する。
  - ③ 胸膜癒着術  
処置施行から 7 日以上経過している。
  - ④ 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。
  - ⑤ 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。
  - ⑥ 全身麻酔を伴う外科的治療  
治療から 7 日以上経過している。
- 12) 自己免疫疾患※4 の合併、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) は登録可とする。  
※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。

13) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、以下の基準を満たしている（登録日から14日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、14日前の同一曜日は可）。

- ① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ③ 血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ④ AST, ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$ （肝転移例は  $\leq 200 \text{ IU/L}$ ）
- ⑤ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

非扁平上皮癌の場合は、クレアチンクリアランス  $\geq 45 \text{ mL/min}$ を確認すること。

クレアチンクリアランスは、Cockcroft-Gault 法または24時間蓄尿法により測定し、計算値は必ず診療録に記載すること。また、体表面積補正は行わないこととする。

Cockcroft-Gault 法推定値で上記の基準未満の場合、24時間蓄尿法による実測値で上記の基準以上であることが確認された場合は、登録可とする。

【Cockcroft-Gault 式】

男性： $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

女性： $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$

- ⑦  $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$  または  $\text{SpO}_2 \geq 90\%$

14) 本研究登録前に研究内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による参加の同意が得られている。

### 0.3.2. 除外規準

以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 活動性の重複がんを有する。重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が2年以内の異時性重複がんであり、治療を要するものとする。
- 2) ドレナージなどの外科的処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する。
- 3) 活動性のB型肝炎、活動性のC型肝炎を有する（HBs抗体陽性、HBc抗体、HBs抗原陽性であっても、ウイルス量が感度以下で、非活動性の肝炎の場合は、登録可とする。HCV抗体陽性であっても、非活動性の肝炎の場合は、登録可とする）。
- 4) 登録時の胸部CTで明らかな間質性肺疾患がある（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）。
- 5) 脳転移に対する抗浮腫療法以外で、プレドニゾン換算で10mg/日より高用量のステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を要する患者、および免疫抑制剤を使用中の患者。ただし、副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾン換算で10mg/日以下に相当するステロイド内服中の患者は許容する。また、COPDに対するプレドニゾン換算で10mg/日以下の急性ステロイド投与、起立性低血圧患者に対する鉱質コルチコイドも許容する。なお局所療法（外用・吸入・点鼻など）のステロイド投与に制限はない。
- 6) 以下に示す重篤な合併症を有する。
  - ・ 1年以内の脳血管障害の既往がある患者。
  - ・ 頻発する一過性脳虚血発作を有する患者。
  - ・ 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、登録前1年以内の心筋梗塞の既往がある患者。
  - ・ 心電図で臨床的に重篤な不整脈がある（完全左脚ブロック、3度の房室ブロック、2度の房室ブロック）。

- ・ 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併、あるいはその 1 年以内の既往がある患者。
- ・ コントロール不能な消化性潰瘍がある患者。

- 適切な治療によってもコントロールが不良な糖尿病を合併している（インスリンが継続的に使用されていても、コントロールが良好とみなされる場合は適格とする）。
- 扁平上皮癌の場合、Grade 2 以上の末梢神経障害（末梢性感覚性/運動性ニューロパシー）を有する。
- カルボプラチン、ペムトレキセドまたはパクリタキセル、ニボルマブ、イピリムマブの成分・添加物に過敏症を有する患者。
- すべての疾患に対する治験薬による治療歴が、治験薬の 5 半減期以内もしくは 3 ヶ月以内の、いずれか長い期間内である。
- 临床上問題となる精神疾患により本研究への登録が困難と判断される。
- 妊婦、授乳婦、または避妊する意思がない患者。パートナーの妊娠を希望する男性。
- その他、担当医師が研究参加を不適当と判断した症例。

#### 0.4. 治療

##### 非扁平上皮癌の場合:

<導入療法：1～2 コース目> 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
ペムトレキセド	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, <u>6 週毎</u>
葉酸	0.5 mg	po	ペムトレキセド投与開始日の 7 日以上前から連日。 ペムト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	ペムト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（ペムトレキセドの投与スケジュールにあわせて調整可）。ペムトレキセド最終投与日から 22 日目まで。

<維持療法：3 コース目以降> 3 週毎 プロトコル治療開始から最長 2 年（24 ヶ月）、またはプロトコル治療中止規準に該当するまで

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, <u>6 週毎</u>

##### 扁平上皮癌の場合

<導入療法：1～2 コース目> 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, <u>6 週毎</u>

<維持療法：3コース目以降> 3週毎 プロトコル治療開始から最長2年(24ヶ月)、またはプロトコル治療中止規  
準に該当するまで

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、 <u>6週毎</u>

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

- ・ 予定登録患者数：30例
- ・ 登録期間：2021年5月1日～2023年10月31日（2年6ヶ月）  
ただし、実際の患者登録の開始は、管理者の許可後、jRCTに公表されてからとなる。
- ・ 観察期間：登録期間終了後1年（～2024年10月31日）  
ただし、研究期間は、登録期間2年6ヶ月、観察期間1年に及ぶため登録終了後6ヶ月後を目途に  
Primary endpointである脳転移の奏効割合が確定した時点で、奏効割合に対する主たる解析を行い公表する  
ことができる。（その場合は、主要評価項目報告書を作成する）。
- ・ 解析及び総括報告書作成期間：観察期間終了後1年（～2025年10月31日）
- ・ 研究期間：2021年5月1日～2025年10月31日（4年6ヶ月）

#### 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：

土屋 裕子

北九州市立医療センター呼吸器内科

〒802-0077 福岡県北九州市小倉北区馬借 2-1-1

TEL：093-541-1831 FAX：093-533-8718 E-mail：yukotsuchiya07@gmail.com

登録手順、症例報告書（CRF）記入、有害事象報告手順等：

一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）

TEL：092-631-2920 FAX：092-631-2929 E-mail：nike@cres-kyushu.or.jp

受付時間：平日9：00～17：00（土日、祝日及び年末年始を除く）

#### 0.7. 研究運用費用

本研究は小野薬品工業株式会社により資金が提供され、一般社団法人九州臨床研究支援センター（CReS九州）  
によって運営される。