

【 概要部分 抜粋版 】

進行悪性黒色腫に対するニボルマブの有効性評価に関する観察研究 研究実施計画書

【研究代表者】

山崎 直也

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL : 03-3542-2511

河上 裕

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3777

【研究事務局】

高橋 聡

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL : 03-3542-2511

【統計解析責任者】

山中 竹春

横浜市立大学大学院 医学研究科臨床統計学
〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9
TEL : 045-787-2572

2014年10月23日 :原案作成
2015年7月6日 :最終原案作成
2015年7月21日 :倫理審査承認日
2015年8月11日 :第1.0版
2016年3月9日 :改訂第1.1版
2016年8月29日 :改訂第1.2版
2017年9月14日 :改訂第1.3版
2017年11月28日 :改訂第1.3.1版

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。

〇 概要

0.1.目的

根治切除不能な悪性黒色腫を対象に抗 PD-1 抗体ニボルマブ（以下、ニボルマブ）が本邦で承認された。国内治験では 35 例と症例数が少なく、患者集団も限定されていた。従って、市販後に日常診療下において多数の患者を対象にニボルマブの有効性（奏効率、全生存期間）の情報を得る事を目的とする。

また、ニボルマブ（免疫チェックポイント阻害薬）によって有効性が期待される患者集団の、選択可能なバイオマーカーを探索的に研究する。

0.2.背景

最近新しいがん免疫の考えの中で免疫応答に特徴的な免疫抑制環境の解除を目指す免疫抑制阻害療法などがある。とりわけ、免疫チェックポイント阻害剤は進行悪性黒色腫や非小細胞性肺癌などのがんに対する治療の臨床研究が多数報告され、今後のがん免疫療法の新しい時代になってきた。我が国でも実施医療の場で使用されるようになってきたが、バイオマーカー探索や予後予測因子を調査して、その有用性を確認することは今後の課題である。

0.3.研究対象者

根治切除不能な悪性黒色腫患者で Response Evaluation Criteria in Solid Tumor ; RECIST 法による有効性評価が可能な患者。

適格基準：

- 1) 悪性黒色腫の患者で、実地治療としてニボルマブの投与が予定されている患者
- 2) 根治切除不能の悪性黒色腫を有する患者
- 3) コンピュータ断層撮影 (CT) 検査または核磁気共鳴画像法 (MRI) で RECIST ガイドライン ver. 1.1 による測定可能病変を 1 つ以上有する患者
- 4) 20 歳以上で本研究に対する同意が得られている患者

除外基準：

- 5) 活動性の感染症を合併している患者
- 6) 間質性肺疾患又は肺線維症を有する患者
- 7) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- 8) 精神病または精神症状により治療が困難である
- 9) 主治医により本研究の対象として不適格と判断される

0.4. 研究対象者数と研究実施期間

- 1) 調査対象者数：200例
- 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2018年12月31日）

研究許可日とは、各施設の審査委員会（臨床試験審査委員会、倫理審査委員会等）が発行する「研究倫理審査委員会結果通知書」等記載の承認日をさす。

0.5. 研究方法

4) 研究デザイン

本研究は、根治切除不能な悪性黒色腫を有する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。

5) ニボルマブの投与方法

化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。

6) 血液学的検査および生化学的検査

日常診療の中で実施する血液学的検査を、ニボルマブ投与前、7週目、13週目、19週目、25週目、1年目に実施する。生化学的検査は、ニボルマブ投与前、7週目、13週目、19週目、25週目まで実施する。

7) 画像診断（CT 又は MRI）

中央判定委員による画像診断のための検査は、ニボルマブ投与前、投与後10週目、19週目、28週目、1年目に実施する。

各研究機関における画像判定は、日常診療の中で実施する。研究対象者の状況により、本研究規定日の±14日間を許容する。

8) バイオマーカー検査（任意検査）

日常診療の中で実施する血液学的検査および生化学的検査と合わせて、ニボルマブ投与前、7週目、13週目、19週目、25週目、1年目に実施する。

0.6.評価項目

主要評価項目：

- 9) RECIST による奏効率 (Response rate ; RR)
- 10) 全生存期間 (Overall Survival ; OS)

副次的評価項目：

- 11) 無増悪生存期間 (Progression-free Survival ; PFS)
- 12) 免疫反応の基準による奏効率 (Immune-Related Response Criteria ; irRECIST)
- 13) ニボルマブ投与中止・終了後の薬物療法に関する情報
- 14) ニボルマブ投与による治療反応性を予測する因子選択

0.7.問合せ先、送付先

研究代表者

河上 裕

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3777 FAX : 03-5362-9259

E-mail : yutakawa@z5.keio.jp

山崎 直也

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

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

E-mail : nyamazak@ncc.go.jp

研究事務局

[医学的判断を伴う問い合わせ]

高橋 聡

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

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

E-mail : atakahas@ncc.go.jp

[バイオマーカーに関する問い合わせ]

藤田 知信

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3778 FAX : 03-5362-9259

E-mail : tomofujita@a3.keio.jp

北野 滋久

国立がん研究センター中央病院 先端医療科

先端医療開発センター 免疫療法開発分野

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 FAX : 03-3547-5228

E-mail : skitano@ncc.go.jp

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

〒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-melanoma@csp.or.jp

画像に関する問い合わせ

株式会社マイクロン 画像解析事業部

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1 丁目 5 番 3 号 日本橋西川ビル

TEL：03-6262-2813 FAX：03-6262-2815

E-mail：recist_tokyo@micron-kobe.com

検体の保管・運搬に関する問い合わせ

株式会社 LSI メディエンス 創薬支援事業本部 治験事業統括センター プロジェクト管理部

〒174-0053 東京都板橋区清水町 36 番 1 号 板橋本町ビル

TEL：03-5943-9270 FAX：03-5375-9211

E-mail：Namiki.Haruchiyo@mx.medience.co.jp

登録・症例報告書に関する書類の送付先、問い合わせ

データセンター（EP クルーズ株式会社）

〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6-29 アクロポリス東京 3F

TEL：03-5946-8262 FAX：03-5946-8276

E-mail：creative@j-crsu.co.jp