



West Japan Oncology Group

西日本がん研究機構

[WJOG11418B]

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する  
ニボルマブ+アベマシクリブ+内分泌療法併用の第 II 相試験  
(医師主導治験)

**Phase II study of nivolumab + abemaciclib + endocrine therapy  
in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer**

**Nivolumab Evaluation With endocrine therapy (Fulvestrant or Letrozole)  
and AbeMaciclib (NEWFLAME) study**



**【WJOG 理事長】**

中川 和彦 近畿大学医学部腫瘍内科

**【グループ代表者】**

高野 利実 虎の門病院臨床腫瘍科

**【治験調整委員会】**

委員長

氏名：高野 利実

施設名：虎の門病院臨床腫瘍科

住所：〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

Tel: 03-3588-1111 Fax: 03-3560-7673

E-mail: takano@toranomom.gr.jp

委員

氏名：鶴谷 純司

施設名：昭和大学先端がん治療研究所 / 昭和大学腫瘍内科

住所：〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

Tel: 03-3784-8145 Fax: 03-3784-8145

E-mail: tsurutaj@med.showa-u.ac.jp

氏名：増田 淳

施設名：虎の門病院臨床腫瘍科

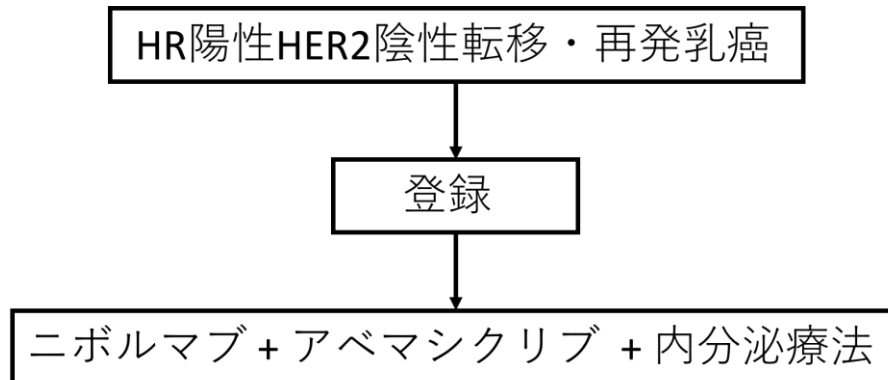
住所：〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

Tel: 03-3588-1111 Fax: 03-3560-7673

E-mail: masu-j@toranomom.gr.jp

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



レトロゾールコホート : 18例 (安全性パート6例含む)  
 フルベストラントコホート : 35例 (安全性パート6例含む)  
 計 53例

### 0.2. 目的

ホルモン受容体(HR)陽性ヒト上皮成長因子受容体 2(HER2)陰性転移・再発乳癌を対象に、ニボルマブ+アベマシクリブ+内分泌療法併用の有効性と安全性について評価する。第 III 相試験での検証を見据え、相乗効果の期待される 2 つのコホート(レトロゾールコホート、フルベストラントコホート)を設定する。

#### レトロゾールコホート

##### Step 1 (安全性パート)

HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を対象に、ニボルマブ+アベマシクリブ+レトロゾール併用療法の Dose Limiting Toxicity (DLT)発現割合により安全性を評価する。また、試験継続の可否を判断する。評価期間は、試験治療開始から 2 コース目 Day1 の投与前までとする。

Primary endpoint : DLT 発現割合

Secondary endpoint : 有害事象発生割合

##### Step 2

安全性パートに登録された患者を含めた全適格例における有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint : 奏効割合

Secondary endpoint : 安全性、病勢制御割合、無増悪生存期間

6ヶ月無増悪生存率、12ヶ月無増悪生存率  
12ヶ月全生存率、全生存期間

### フルベストラントコホート

#### Step 1 (安全性パート)

HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を対象に、ニボルマブ＋アベマシクリブ＋フルベストラント併用療法の DLT 発現割合により安全性を評価する。また、試験継続の可否を判断する。評価期間は、試験治療開始から 2 コース目 Day1 の投与前までとする。

Primary endpoint : DLT 発現割合

Secondary endpoint : 有害事象発生割合

#### Step 2

安全性パートに登録された患者を含めた全適格例における有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint : 奏効割合

Secondary endpoint : 安全性、病勢制御割合、無増悪生存期間

6ヶ月無増悪生存率、12ヶ月無増悪生存率

12ヶ月全生存率、全生存期間

### 0.3. 対象

本治験への組入れに際し、患者は以下のすべての適格基準を満たさなければならない。

#### 【年齢・IC・性別】

- 1) 同意取得時に 20 歳以上の女性である。
- 2) 本治験登録前に試験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同意が得られている。

#### 【閉経状況】

- 3) 閉経状況について、以下の基準を満たさなければならない。  
レトロゾールコホート：閉経後である。  
フルベストラントコホート：閉経状況は問わない。

#### 【組織型・マーカー】

- 4) 組織学的又は細胞学的に浸潤性乳癌であることが確認されている患者。
- 5) ER 陽性または PgR 陽性(IHC で 1%以上の陽性細胞または Allred score で 3 点以上)であることが確認されている。
- 6) HER2 陰性(IHC1+以下または FISH/DISH 陰性)であることが確認されている (IHC2+の場合は FISH/DISH 法にて陰性であることが確認されている)。

## 【組織提供】

7) 生検組織あるいは手術検体(転移巣でも可)の腫瘍組織検体を提供できる。

## 【病巣の広がり】

8) 局所進行または転移性乳癌で、根治目的の切除または放射線治療が適応とならない化学療法未施行の患者。

9) 登録前 28 日以内の画像診断において、RECIST ver 1.1 で定義された測定可能病変を有する。放射線治療または他の局所療法を実施した腫瘍病変については、当該治療終了後に治療部位の進行が明確に記録されている場合に限り測定可能病変とみなしうる。

10) 骨転移のみを有する患者でない。(RECIST ver 1.1 で評価可能とされる骨転移であっても不可)

11) 活動性の中枢神経系への転移または癌性髄膜炎を有する患者でない(脳転移の治療を受けた患者は、脳転移が安定していること及び脳転移に関連する症状管理に対してステロイドを使用していないこと)。以下のいずれかに該当する場合は活動性の脳転移とみなす。

- ・ 登録前 7 日以内に、脳転移や脳転移に対する治療に関連する症状管理に対して、ステロイドを使用している場合。
- ・ 脳転移による明らかな神経症状がある場合。
- ・ 脳転移に対する放射線治療の最終照射から 14 日以内。
- ・ 担当医が活動性と判断する場合。

## 【前治療】

12) 患者は以下のいずれか 1 つの基準を満たさなければならない。

## レトロゾールコホート

- ・ de novo の局所進行または転移性乳癌に対して、内分泌療法による治療経験がない患者。
- ・ 術後内分泌療法(AI または SERM)の最終投与から 12 ヶ月以降に疾患進行を認め、局所進行または転移性乳癌に対して内分泌療法による治療経験がない患者。

## フルベストラントコホート

- ・ 術後内分泌療法(AI または SERM)の投与中に疾患進行を認めた患者。
- ・ 術後内分泌療法(AI または SERM)の最終投与から 12 ヶ月以内に疾患進行を認めた患者。
- ・ 術後内分泌療法(AI または SERM)の最終投与から 12 ヶ月以降に疾患進行を認め、局所進行または転移性乳癌に対して 1 レジメンの内分泌療法歴(AI または SERM)があり、当該治療に対して疾患進行を認めた、あるいは不耐の患者。
- ・ de novo の局所進行または転移性乳癌に対して 1 レジメンの内分泌療法歴(AI

または SERM)があり、当該治療に対して疾患進行を認めた、あるいは不耐の患者。

- 13) 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CTLA-4 抗体またはその他の T 細胞補助刺激受容体を標的とした薬物療法の前治療歴を有さない。
- 14) 殺細胞薬(周術期治療を除く)、分子標的薬 (エベロリムス、CDK4/6 阻害薬、PI3K 阻害薬など)、フルベストラントの前治療歴を有さない。
- 15) 登録前 14 日以内に放射線治療を受けていない患者。(登録日の 14 日前の同じ曜日の照射は適格とする)
- 16) 登録前 28 日以内に他の治験薬投与を受けていない患者。(登録日の 28 日前の同じ曜日の投与は適格とする) ただし、二重盲検無作為化試験において、プラセボ群であることが確認されている場合はその限りではない。

#### 【全身状態・妊娠】

- 17) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0-1 の患者
- 18) 3 ヶ月以上の生存が見込まれる患者。
- 19) Visceral crisis を有さない患者(Visceral crisis とは、内臓転移が存在するだけでなく、生命を脅かす重篤な臓器不全を有し、急速な病勢進行のある状態である)。
- 20) 予定されている来院、治療計画、臨床検査およびその他の治験の実施手順に従う意思および能力を有する患者
- 21) 妊娠する可能性のある女性 (化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む)<sup>注1)</sup>の場合、同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間の二重避妊<sup>注2)</sup>に同意した患者。また、同意取得後から治験薬最終投与後少なくとも 5 ヶ月間授乳しないことに同意した患者。

注1) : 妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、不妊手術 (子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など) を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経後の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12 ヶ月以上連続して無月経であることとする。経口避妊薬又は機械的避妊法 (子宮内避妊器具又はバリア法など) を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

注2) : 避妊については、相手男性の精管切除若しくはコンドーム、女性患者の卵管結紮、避妊ペッサリー、子宮内避妊器具あるいは経口避妊薬のうち、いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要がある。

#### 【臨床検査】

- 22) 登録前 14 日以内に実施した臨床検査が下記の①～⑦を満たす。ただし、採血日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与または輸血を受けていないこと。
  - ① 好中球数  $\geq 1500 / \text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$

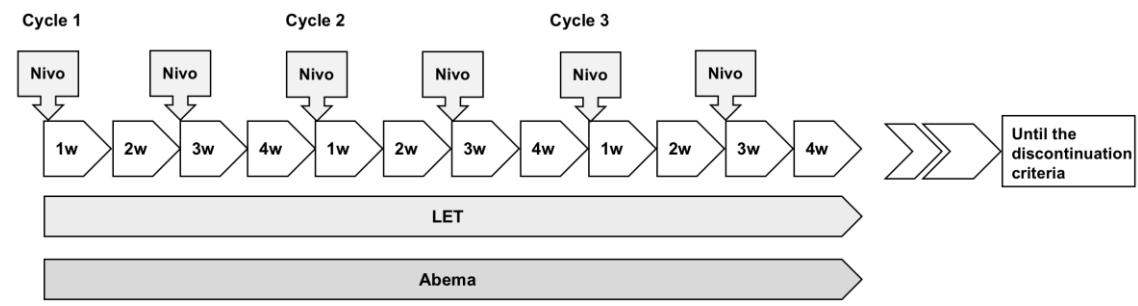
- ③ ヘモグロビン $\geq$ 8.0 g/dL
- ④ AST (GOT)  $\leq$ 100 IU/L
- ⑤ ALT (GPT)  $\leq$ 100 IU/L
- ⑥ 総ビリルビン $\leq$ 1.5 mg/dL  
ただし、ジルベール症候群の場合は、総ビリルビン $<$ 3.0mg/dL
- ⑦ クレアチニン $\leq$ 1.5 mg/dL

23) HBs 抗原 HCV 抗体ともに陰性。

#### 0.4. 治療

HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対するプロトコール治療として以下の投与を行う。

レトロゾールコホート



Nivo: ニボルマブ

LET: レトロゾール

Abema: アベマシクリブ

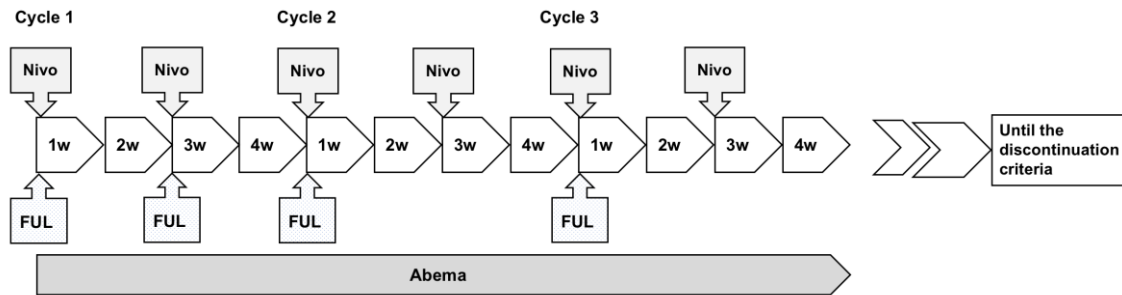
ニボルマブ 240mg/body day 1, 15 30分かけて点滴静注(許容範囲 20~40分)  
28日を1コースとする

レトロゾール 2.5mg 1日1回 内服 プロトコール治療期間中連日投与

アベマシクリブ 150mg 1日2回 内服 プロトコール治療期間中連日投与

治療中止基準に合致するまで投与を継続する。

## フルベストラントコホート



\*閉経前/閉経期症例は、gonadotropin releasing hormone (Gn-RH)アゴニストを併用。

Nivo: ニボルマブ

FUL: フルベストラント

Abema: アベマシクリブ

ニボルマブ 240mg/body

day 1, 15 30分かけて点滴静注(許容範囲 20~40分)

28日を1コースとする

フルベストラント 2筒(フルベストラントとして500mg含有)

day 1, 15, 29 左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する

day 29以降は、28日毎に投与する

アベマシクリブ 150mg 1日2回 内服 プロトコール治療期間中連日投与  
治療中止基準に合致するまで投与を継続する。

- \* 閉経前/閉経期症例では、gonadotropin releasing hormone (Gn-RH)アゴニストを併用する。Gn-RHアゴニストは、リュープロレリン 3.75 mg 28日毎 (または11.25 mg 12週毎、または22.5 mg 24週毎)あるいは、ゴセレリン 3.6 mg 28日毎 (または10.8mg 12週毎)を使用する。

### 0.5. 予定登録数と治験期間

予定登録数: レトロゾールコホート : 18例 (安全性パート 6例含む)

フルベストラントコホート : 35例 (安全性パート 6例含む)

計 53例

治験期間: 2019年6月17日から2021年10月17日までの2年4ヶ月間

登録期間: 2019年6月17日から2020年10月17日までの1年4ヶ月間

追跡期間: 最終症例登録日より1年

## 0.6. 連絡先

治験調整委員会事務局

(IQVIA サービスーズ ジャパン株式会社)

担当者については別冊参照のこと

E-mail : WJOG11418B@iqvia.com

## 0.7. 試験運営費用

本治験の運営に要する費用は、小野薬品工業株式会社の支援を受ける。