



西日本がん研究機構
治験実施計画書

MSI-Hを有する進行胃癌又は食道胃接合部癌患者
を対象とした1次治療としての
ニボルマブと低用量イピリムマブ併用の第II相試験
(NO LIMIT試験)

(WJOG13320G/CA209-7W7：医師主導治験)

[WJOG 理事長]

山本 信之

和歌山県立医科大学附属病院 呼吸器内科・腫瘍内科

[グループ代表者]

室 圭

愛知県がんセンター薬物療法部

[治験調整医師]

川上 尚人

近畿大学医学部内科学腫瘍内科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel:+81-72-366-0221 Fax:+81-72-360-5000

Eメール:kawakami_h@med.kindai.ac.jp

概要

治験実施計画書：WJOG13320G/CA209-7W7

治験実施計画書の標題：MSI-H を有する進行胃癌又は食道胃接合部癌患者を対象とした 1 次治療としてのニボルマブと低用量イピリムマブ併用の第 II 相試験（NO LIMIT 試験）

被験薬剤、用量及び投与方法、被験薬剤の投与期間：

- ニボルマブ＋イピリムマブ：2 週ごとにニボルマブ 240 mg を 30 分かけて投与し、6 週ごとにイピリムマブ 1 mg/kg を 30 分かけて投与する。

進行又は忍容不能な毒性が認められるまではニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を最大 24 ヶ月実施する。進行後も、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を当初のスケジュールに従い再開することができ、最大でさらに 1 年間投与できる。ただし、治験薬の初回投与からの投与期間は最大 24 ヶ月を超えない範囲とする。

試験相：第 II 相

試験の仮説：イピリムマブとニボルマブを併用投与すると、MSI-H を有する切除不能な進行・再発又は転移性の GC 患者の ORR が（フルオロピリミジンとプラチナ製剤から成る従来の化学療法と比較して）改善する。

目的：

主目的

- MSI-H GC 患者におけるイピリムマブ＋ニボルマブ（IPI+NIVO）の全奏効割合（ORR、定義：CR+PR）（中央判定）を評価する。

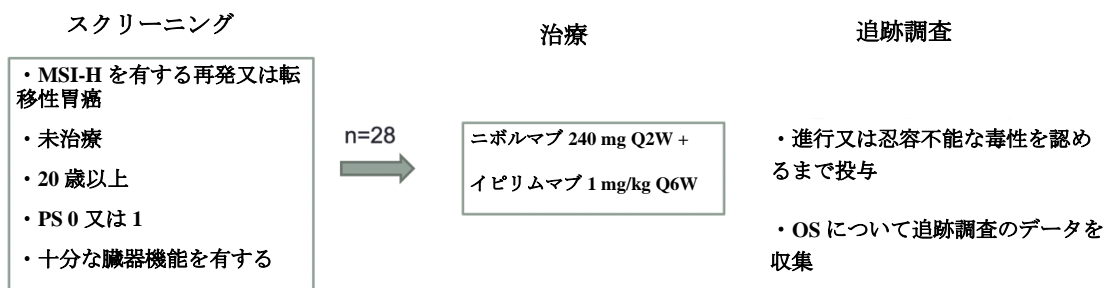
副次目的

- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の ORR（主治医判定）を評価する。
- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の病勢コントロール率 [DCR、定義：CR+PR+安定 (SD)]（中央判定/主治医判定）を評価する。
- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の無増悪生存期間（中央判定/主治医判定）を評価する。
- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の全生存期間（OS）を評価する。

- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の奏効期間 (DoR) (中央判定/主治医判定) を評価する。DoR は、最初に奏効 (CR 又は PR) が確認された日から、RECIST 1.1 に従った最初の進行日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い時点までと定義する。
- 奏効までの期間 (中央判定/主治医判定) を評価する。奏効までの期間は、登録日から RECIST 1.1 に従って最初に奏効 (CR 又は PR) が確認される日までと定義する。
- MSI-H GC 患者における IPI+NIVO 投与の全般的な安全性及び忍容性を評価する。
- FALCO 社 MSI IVD キットとその他の検査法による MSI-H の一致率を評価する。
- MSI-H GC 患者における MSI マーカー陽性数と IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、PFS、OS) との関係性を評価する。
- 保存腫瘍組織及び前向きに採取した血液検体を用いて MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、PFS、OS) 及び/又は有害事象の発現率と関連するバイオマーカー候補を探索する。
- MSI-H GC 患者におけるスクリーニング時の Glasgow Prognostic Score (GPS ; 血清アルブミンと CRP から求めるスコア) 及び Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) と IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、DCR、PFS、OS) との関係性を評価する。

治験デザイン：本治験は、切除不能な進行・再発又は転移性の MSI-H GC を有する成人男女被験者 (20 歳以上) を対象に、ニボルマブ+低用量イピリムマブ併用療法を検討する第 II 相単群試験である。被験者数は 28 例を予定する。

同意文書に署名後、被験者の適格性を確認し、切除不能な進行・再発又は転移性の MSI-H GC を有する被験者に対して、2 週ごとの各サイクルの Day 1 にニボルマブ 240 mg を 30 分 (±10 分) かけて静脈内投与し、3 サイクルごと (すなわち 6 週ごと) にイピリムマブ 1 mg/kg を 30 分 (±10 分) かけて投与する。



主要評価項目：全奏効割合

副次的評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、病勢コントロール率、安全性、バイオマーカーなど

予定症例数及び予定治験期間

予定症例数：28 例

予定治験期間：4 年間（2020 年 11 月 1 日～2024 年 10 月 31 日）

予定登録期間：2 年間（2020 年 11 月 1 日～2022 年 10 月 31 日）

予定追跡調査期間：最後の患者の登録日から 2 年間

進行又は忍容不能な毒性が認められるまでニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を最大 24 ヶ月間実施する。

進行後も、イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法を当初のスケジュールに従い再開することができ、最大でさらに 1 年間投与できる。ただし、治験薬の初回投与からの投与期間は最大 24 ヶ月を超えない範囲とする。

登録された被験者は、治験期間中を通して、ベースライン及びその後の腫瘍評価を行ったスキャン画像を解析及び保管のために画像中央判定（BICR）に提出する。

対象集団：被験者は、治験実施計画書の適格性基準を全て満たす必要がある。主な選択基準及び除外基準を以下のとおりとする。

主な選択基準：

- (a) 被験者は、胃又は食道胃接合部の腺癌が組織学的に確認されていなければならない。
- (b) 被験者は、切除不能な進行・再発又は転移性の胃又は食道胃接合部腺癌が認められていなければならない。
- (c) 被験者は、MSI-H（FALCO 社 MSI IVD キットによる）が確認されていなければならない。ただし、他のアッセイによって MSI-H が確認されている被験者及び IHC 検査による MMR の欠損が確認されている被験者の登録も許容する。その場合、登録後に MSI-H（FALCO 社 MSI IVD キットによる）を確認する必要がある。
- (d) 根治的化学放射線療法及び/又は手術などの根治的な治療ができない被験者でなければならない。
- (e) 進行又は転移性病変に対して、全身性抗癌剤の 1 次治療を実施していない。
- (f) 局所進行胃癌に対する術後補助、術前補助、又は根治的な化学療法/放射線療法/化学放射線療法が根治目的のレジメンの一部として実施され、登録前に完了している場合は許容される。術後補助療法については、投与中の再発も許容される。
- (g) ECOG パフォーマンスステータス 0 又は 1 であること。
- (h) 被験者は、RECIST 1.1 に従い、CT 又は MRI により測定可能病変を 1 つ以上有する必要がある。画像診断上の腫瘍評価は登録前 28 日以内に実施する必要がある。

- (i) バイオマーカー解析のために別途定める手順書に従って腫瘍組織を提供できること。ただし、最善の努力にも関わらず提出できない場合は、治験調整医師と事前協議のうえ、適格となる場合がある。

主な除外基準：

- (a) 少なくとも登録の 14 日前までに大手術又は重大な外傷から回復していない。
- (b) 局所制御や疼痛緩和に対して登録前 14 日以内に放射線照射を受けた患者。
- (c) 登録前 14 日以内に輸血または造血剤の投与を受けた患者。
- (d) 積極的な治療を必要とする他の悪性腫瘍を登録の過去 3 年以内に認めた患者。ただし、基底細胞皮膚癌又は扁平上皮細胞癌、表在性膀胱癌、前立腺/子宮頸部/乳房の上皮内癌など、明らかに治癒している局所治癒可能な癌は 3 年以内でも許容する。
- (e) 活動性の自己免疫疾患を認める、又はその疑いがある患者。1 型糖尿病患者、ホルモン補充療法のみを必要とする自己免疫性甲状腺炎による遺残甲状腺機能低下症の患者、全身療法を必要としない皮膚障害（尋常性白斑、乾癬又は脱毛症など）を有する患者の登録は許容する。不確実な場合は、同意取得前に治験調整医師に相談することを推奨する。
- (f) 登録前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）又はその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする状態の患者。活動性の自己免疫疾患がない場合は、吸入用又は局所ステロイド、及びプレドニゾン換算で 10 mg/日を超えるステロイドによる副腎ホルモン補充療法を許容する。
- (g) 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体、あるいは T 細胞共刺激経路又はチェックポイント経路を特異的に標的とするその他の抗体又は薬剤による治療歴を有する患者。

治験薬：

WJOG13320G/CA209-7W7 (NO LIMIT) 試験の治験薬		
薬剤	力価	IP/非 IP
ニボルマブ	100 mg (10 mg/mL)	IP
イピリムマブ	200 mg (5 mg/mL)	IP

治験の評価：被験者は RECIST 1.1 に基づいて CT/MRI で奏効を評価する。画像の評価はベースライン（登録前 28 日以内）で行い、治験薬の投与に関わらず、3 サイクルごと、サイクル 25 以降は 6 サイクルごとに、進行（PD）（ただし、進行後に治験治療が許可される場合は除く）、後治療の開始、追跡不能、同意撤回のいずれか早い時点まで行う。PD 以

外の理由により治験薬投与を中止したが、治験の追跡調査期間を継続している被験者は、6週ごと（初回投与から1年以降では12週ごと）の腫瘍評価を続ける。本治験にて腫瘍評価を行った全ての画像は、中央判定による解析のためにBICRに提出する。BICRは登録された全被験者の腫瘍画像を確認し、PFS及びORRの解析のためにRECIST 1.1に基づく奏効を判定する。

統計学的考察：

症例数：症例数は、主目的（ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を受けたMSI-H腫瘍を有する被験者のORR）に基づいている。

KEYNOTE-062試験の結果から得られたMSI-H集団における化学療法の奏効割合、CheckMate-142試験の結果から得られたMSI-H CRCにおけるニボルマブ単剤療法の奏効割合、KEYNOTE-158試験から得られたMSI-Hの非CRC腫瘍におけるペムブロリズマブ単剤療法の奏効割合を基に閾値（35%）を導出している。

期待値（65%）は、MSI-H CRCの1次治療として実施されたNIVO+IPI試験（CheckMate-142試験）の奏効割合から導出している。

α エラーを0.025（片側）、検出力（ $1-\beta$ ）を0.80として、最小の被験者数を26例と算出した。若干の脱落例を考慮に入れて、本治験に必要な患者数を28例と設定した。

評価項目：

主要評価項目

MSI-H GC 患者における ORR（中央判定）。ORRは、CR又はPRが確定された効果として認められた被験者数をEfficacy Analysis Setの被験者数で除した数値と定義する。確定された効果は、中央判定で少なくとも4週間継続し、登録日からRECIST 1.1に基づく進行が認められた日又は後治療による抗癌療法の実施日（いずれか早い時点）までの間に記録される最良効果の認定と定義する（CR及びPRは最初の評価から4週間後に確定される）。主要評価項目の解析は、最終症例の初回投与後18週間後に行う。

副次評価項目

MSI-H GC 患者（Efficacy Analysis Set）におけるIPI+NIVOのORR（主治医判定）を評価する。

MSI-H GC 患者 (Efficacy Analysis Set) における IPI+NIVO の DCR (中央判定/主治医判定) を評価する。

MSI-H GC 患者 (Efficacy Analysis Set) における IPI+NIVO の PFS (中央判定/主治医判定) を評価する。

MSI-H GC 患者 (Efficacy Analysis Set) における IPI+NIVO の OS を評価する。

MSI-H GC 患者 (Efficacy Analysis Set) における IPI+NIVO の DoR (中央判定/主治医判定) を評価する。DoR は、最初に奏効 (CR 又は PR) が確認された日から、RECIST 1.1 に従った最初の進行日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い時点までと定義する。

MSI-H GC 患者 (Efficacy Analysis Set) における IPI+NIVO の奏効までの期間 (中央判定/主治医判定) を評価する。奏効までの期間は、登録日から RECIST 1.1 に従って最初に奏効 (CR 又は PR) が確認される日までと定義する。

MSI-H GC 患者における IPI+NIVO 投与の全般的な安全性及び忍容性を評価する。

FALCO 社 MSI IVD キットとその他の検査法による MSI-H の一致率を評価する。

MSI-H GC 患者における MSI マーカー陽性数と IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、PFS、OS) との関係性を評価する。

保存腫瘍組織及び前向きに採取した血液検体を用いて、MSI-H GC 患者における IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、PFS、OS) 及び/又は AE の発現率と関連するバイオマーカー候補を探索する。

MSI-H GC 患者におけるスクリーニング時の GPS 及び NLR と IPI+NIVO の臨床的有効性 (ORR、DCR、PFS、OS) との関係性を評価する。

解析：

治験の評価：被験者は RECIST 1.1 に基づいて CT/MRI で奏効を評価する。画像の評価はベースライン (登録前 28 日以内) で行い、治験薬の投与に関わらず、3 サイクルごと、サイクル 25 以降は 6 サイクルごとに、PD (ただし、進行後に治験治療が許可される場合は除く)、後治療の開始、追跡不能、同意撤回のいずれか早い時点まで行う。PD 以外の理由により治験薬投与を中止したが、治験の追跡調査期間を継続している被験者は、6 週ごと (初回投与から 1 年以降では 12 週ごと) の腫瘍評価を続ける。本治験にて腫瘍評価を行った全ての画像は、中央判定による解析のために BICR に提出する。BICR は登録された全

被験者の腫瘍画像を確認し、PFS 及び ORR の解析のために RECIST 1.1 に基づく奏効を判定する。

Time-to-event の評価項目は Kaplan-Meier 法 (KM product-limit method) で推定して表示する。生存期間の中央値の 95% 信頼区間は、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。

利害関係：本治験は BMS 社の支援を受ける。