

治験番号：456

対象となるがん腫

切除不能な局所進行Ⅲ期非小細胞肺癌

使用される新薬

治験薬：MK-7684A

一般名： -

治験に参加いただける患者さんの身体状況（患者選択基準）

選択基準

（2）治験に参加いただける患者さんの身体状況（患者選択基準）

選択基準

1) 病理学的（組織学的又は細胞学的）にNSCLCであると確定診断された患者。

注：扁平上皮癌及び非扁平上皮癌の混合型腫瘍を有する患者は適格とする。

2) NSCLCの病期がⅢA、ⅢB又はⅢC期（AJCC第8版に基づく）である患者。

注：治験実施医療機関は、超音波気管支鏡／超音波内視鏡又は縦隔鏡により病理学的組織を安全に採取できる場合、縦隔リンパ節転移の有無を組織診により確認することが強く推奨される。ただし、画像検査〔核磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）〕でリンパ節の辺縁が境界明瞭で、1つ以上のリンパ節の最短軸が2.0 cm以上であり、ポジトロン断層撮影（PET）画像で認められる集積が悪性腫瘍と一致する場合、縦隔リンパ節転移と判断できる。

境界明瞭なリンパ節の短軸がすべて2.0 cm未満の場合、治験依頼者がこれを承認し、かつ以下の基準に該当する場合は、縦隔リンパ節が2.0 cm未満であっても、病理診断用の検体を採取することなく患者を適格とする。

a) 原発腫瘍が切除不能と判断され、縦隔リンパ節転移の有無にかかわらずⅢA、ⅢB又はⅢC期NSCLCと病理学的に確定診断されている

かつ

b) 縦隔リンパ節転移の有無により放射線療法の計画が変わらない

頸部リンパ節転移を有する患者は組入れ不可とする。鎖骨上窩リンパ節転移を有する患者は本治験に組入れ可能である。Ⅲ期であることを確認するため、臨床的に可能であれば、生検を実施する。治験実施医療機関は、鎖骨上窩リンパ節の上縁が鎖骨外側端の上縁の高さを超えて頭側に拡大していないことを確認*しなければならない〔* 該当リンパ節がUnion for International Cancer Control（UICC）TNM分類8版に従い解剖学的に鎖骨上窩リンパ節にあたる事を確認する〕。これらの基準を満たした患者は適格と判断し、治験依頼者から承認が得られ次第、本治験に組入れ可能となる。

3) 切除不能なⅢ期NSCLCであることが、複数の専門医から構成されるカンサーボード、又は胸部外科医と相談した主治医により記録されている患者。

4)全身のフルオロデオキシグルコース（FDG）-PET又はFDG-PET/CT、及びCT検査又はMRI検査で得られた胸部、腹部、骨盤部及び脳の診断に使用可能な品質の画像により、IV期NSCLCを示す転移病変が認められない患者。

注：胸水／心嚢水の存在は、別の原因が示されない限り転移病変を示すと考えられる。胸部CT検査及び胸部X線検査の正面画像の両方で胸水が認められた場合は、胸腔穿刺により細胞学的に陰性であることを確認する。胸水が滲出性の場合、細胞学的に陰性であってもその患者は除外する。胸水が胸部X線検査の正面画像及び側面画像で視認できない患者は、その他の選択・除外基準を満たせば本治験に組み入れることができる。

5)治験実施医療機関の治験担当医師／放射線科医による評価で、RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有し、そのうち1つ以上の病変が標的病変として選択可能な患者。

6)III期NSCLCに対して前治療（化学療法、標的療法又は放射線療法）を受けていない患者

注：早期の病期で術前補助療法又は術後補助療法を受けた患者は不適格である。

7)腫瘍組織検体〔組織生検（コア、切開又は切除生検）〕を提出可能な患者。スライドよりもホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織ブロックが推奨される。

注：保存検体よりも新たに採取した腫瘍検体が推奨される。検体はスクリーニング時の胸部画像検査前に採取すること。PD-L1の発現状況を判定するために、検体を中央検査機関に提出し、無作為割付け前に結果を得る必要がある。PD-L1の発現状況が評価不能であった患者は本治験への組入れを不可とする。

8)治験薬初回投与前7日以内に評価したEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusが0又は1の患者。

9)6ヵ月以上の生存が見込まれる患者。

10)十分な肺機能を有する患者。十分な肺機能は、1秒量（FEV1）が予測正常値の50%超、肺拡散能（DLCO）が予測正常値の40%超と定義する。DLCOの測定値が得られない患者は、室内気呼吸下のパルスオキシメトリー（酸素飽和度）が90%以上である場合、十分な酸素輸送能を有すると判断する。

11)同意取得時の年齢が18歳以上の男性又は女性。

12) 治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも各治験薬の消失に必要な期間、以下の項目に同意した男性患者。各治験薬について、避妊の継続が必要な期間は以下のとおりである。

- プラチナ製剤併用化学療法：95日間
- 放射線療法：90日間
- 精子を提供しないこと。

加えて：

- 異性間性交渉をしない（長期的及び継続的に異性間性交渉をしない）ことが患者が通常優先的に使用する避妊法である場合は、継続して異性間性交渉をしないことに同意すること。

又は

- 無精子（精管切除術又は医学的理由に付随するもの）の記録が、治験実施医療機関の担当者による患者の医療記録のレビュー、検診、又は既往歴・合併症の聴取により確認されない限り、以下に記載する避妊法の使用に同意すること。
- 現在妊娠していない妊娠可能な女性との性交時には、男性用コンドーム使用に加えて、女性パートナーの別の避妊法の使用に同意すること。

注：妊娠中又は授乳中のパートナーがいる男性は、継続的に異性間性交渉をしないこと、又は性交時に男性用コンドームを使用することに同意しなければならない。

- 治験に参加する男性患者の使用する避妊法は、避妊法に関する各国及び地域の規制要件に従うものとする。いずれかの治験薬に対する各国及び地域での添付文書の避妊要件が上記要件よりも厳しい場合は、各国及び地域の添付文書の避妊要件に従うこと。

13) 妊娠しておらず、授乳中でなく、かつ以下の条件のいずれかを満たす女性患者。

- 妊娠可能な女性に該当しない。

又は

- 妊娠可能な女性であるが、
- 付録5（10.5項）に記載するように治験薬の投与期間中及び最終投与後少なくとも各治験薬が消失するのに必要な期間、使用者に依存しにくい極めて有効な避妊法（失敗率は年1%未満）を用いている、又は異性間性交渉をしない（長期的及び継続的に異性間性交渉をしない）ことが患者が通常優先的に使用する避妊法である場合は異性間性交渉をしない、かつ、この期間、生殖を目的とした他人への卵子（卵子、卵母細胞）提供又は自身のための凍結／保存をしないことに同意した患者。各治験薬について、避妊の継続が必要な期間は以下のとおりである。

- プラチナ製剤併用化学療法：180日間
- 放射線療法：180日間
- MK-7684A：120日間
- デュルバルマブ：90日間

治験担当医師は、避妊方法の失敗の可能性（不遵守、直近の開始）を治験薬初回投与との関連を考慮して判断すること。治験に参加する女性患者の使用する避妊法は、避妊法に関する各国及び地域の規制要件に従うものとする。いずれかの治験薬に対する各国及び地域での添付文書の避妊要件が上記要件よりも厳しい場合は、各国及び地域の添付文書の避妊要件に従うこと。

- 高感度の妊娠検査（尿又は血清検査。各国及び地域の規制要件に従う）で、治験薬初回投与前24時間以内（尿検査）又は72時間以内（血清検査）に陰性が確認された患者。尿検査で陰性が確認できな

かった場合（例：結果が不明瞭）は、血清妊娠検査が必要となる。この場合、血清妊娠検査の結果が陽性の患者は本治験の対象から除外する。治験薬投与期間中及び投与後に必要な追加の妊娠検査については8.3.5項に記載する。

- 治験薬投与期間中、並びにMK-7684A投与後少なくとも120日間、デュルバルマブ最終投与後90日間、及び最終のプラチナ製剤併用化学療法又は放射線療法後180日間、授乳を中断する患者。
- 妊娠が確認されない妊娠初期の女性を組み入れるリスクを減らすため、既往歴・合併症、月経歴、最近の性行為について治験担当医師により確認された患者。

14)本治験への参加に文書で同意した患者（又は代諾者）。また、将来の生物医学研究への参加に同意する患者からは、別途文書による同意を取得する。ただし、患者は将来の生物医学研究に参加しない場合でも本治験に参加することは可能である。

15)以下の表に示す適切な臓器機能を有する患者。検体はすべて治験薬初回投与前7日以内に採取する。

分類	臨床検査値
血液学的検査	
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板	100,000/ μ L以上
ヘモグロビン	9 g/dL以上又は5.6 mmol/L以上 ^a
腎機能検査	
Cockcroft-Gault式 ^b 又は24時間蓄尿により算出したCrCl	シスプラチン又はカルボプラチンの投与を開始するにはCrClが60 mL/min以上でなければならない。
肝機能検査	
総ビリルビン	ULNの1.5倍以下、又は 総ビリルビンがULNの1.5倍を超える場合は、直接ビリルビンがULN以下
AST (SGOT) 及びALT (SGPT)	ULNの2.5倍以下
内分泌検査	
TSH	基準範囲内 注：ベースライン時のTSHが基準範囲外の場合、T3及びFT4が基準範囲内であれば組入れ可
血液凝固系検査	
INR又はPT	ULNの1.5倍以下（患者が抗凝固系療法を受けていない場合）
aPTT	患者が抗凝固系療法を受けている場合は、治療域の範囲内
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CrCl：クレアチニンクリアランス、FT4：遊離チロキシン、INR：国際標準比、PT：プロトロンビン時間、SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、SGPT：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナー	
^a 2週間以内にエリスロポエチン依存及び濃厚赤血球輸血なしで本基準を満たさなければならない。	
^b CrClは以下のCockcroft-Gault式を用いて推定する。	

$[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)} \quad (\times F) *$

血清クレアチニン (mg/dL) $\times 72$

* 女性の場合は $F = 0.85$ 、男性の場合は $F = 1$

注：本表は、治験薬投与のための適格性確認に必要な臨床検査値を含んでいる。特定の化学療法の投与の際には、各国及び地域の規制及びガイドラインに従った臨床検査値の基準を確認して投与すること。

除外基準

1)小細胞肺癌患者又は小細胞癌の成分を含む腫瘍を有する患者。扁平上皮癌及び非扁平上皮癌の混合型腫瘍を有する患者は適格とする。

注：扁平上皮NSCLC患者はペメトレキセド併用化学療法に不適格とする。

2)放射線療法が予定されており、合計20 Gy以上を照射される肺体積が全肺体積 [両肺体積 - 肉眼的腫瘍体積 (GTV)] に占める割合 (肺のV20) が34%を超える可能性が高い患者。

注：患者はスクリーニング時に放射線腫瘍医による評価を受け、8.1.9.2項に規定したとおり、腫瘍が治療可能と判断されていないなければならない。

3)胸部への放射線療法歴を有する患者 (食道、縦隔又は乳癌に対する照射を含む)。

4)抗TIGIT、抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2の薬剤又は他の補助刺激性若しくは共抑制性T細胞受容体 (CTLA-4、OX-40、CD137等) を標的とした薬剤の治療歴を有する患者。

5)無作為割付け前4週間以内に大手術を受けた患者 (バスキュラーアクセスの再造設術を除く)。

注：大手術を受けていた場合は、治験薬初回投与前に処置又は手術による合併症から回復していることとする。

6)治験期間中に他の抗腫瘍療法が必要になると予測される患者。

7)治験薬初回投与前28日以内にコロニー刺激因子 [例：顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 又は遺伝子組換えエリスロポエチン] の投与を受けた患者。

8)治験薬初回投与前30日以内に生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種を受けた患者。不活化ワクチンは許容される。国特有の要件については6.5項及び10.7項を参照のこと。

9)ペメトレキセドの投与前及び投与中、並びに投与後の少なくとも2日間、1.3 g/日を超えるアスピリン又は他の非ステロイド性抗炎症薬を2日間 (ピロキシカムなどの長時間作用型薬剤の場合は5日間) 以上中断することができない患者。

10)葉酸、ビタミンB12及びデキサメタゾンの投与を受けることができない又は受けることを望まない患者。

11)現在他の治験薬の治験に参加している、又は治験薬初回投与前4週間以内に他の治験薬の治験に参加した若しくは治験用の医療機器を用いた患者。

注：治験のフォローアップ期間に移行している患者で、他の治験薬の最終投与から4週間以上経過している場合は組入れ可能である。

12)免疫不全状態と診断された患者、又は治験薬初回投与前7日以内に長期全身性ステロイド療法（プレドニゾン換算で10 mg/日超）や他の免疫抑制療法による治療を受けた患者。

注：以下を目的とした糖質コルチコイドの使用は許容する。

- 眼、鼻腔内又は局所への使用
- 喘息又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の管理のための吸入
- ホルモン補充療法のための生理的用量の全身性コルチコステロイド補充療法、嘔吐予防、免疫学的病因が疑われる症状の管理、又は造影剤アレルギー若しくは化学療法剤に対する前投薬

13)過去5年以内に進行性又は治療が必要な他の悪性腫瘍を有する患者。

注：根治的治療を受けた皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、又は上皮内癌（上皮内膀胱癌を除く）の患者は組入れ可能である。

14)MK-7684A、プラチナ製剤併用化学療法で使用する薬剤、デュルバルマブ又はこれらの添加剤に対する重度（Grade 3以上）の過敏症を有する患者。

15)過去2年以内に全身性の治療（疾患修飾薬、コルチコステロイド又は免疫抑制剤）を要した活動性の自己免疫疾患を有する患者。

注：補充療法（チロキシン、インスリン、又は副腎不全若しくは下垂体不全に対する生理的用量のコルチコステロイド補充療法など）は、この全身性の治療とみなさず、使用可能である。

16)肺臓炎／間質性肺疾患を合併、若しくはステロイド投与が必要な（非感染性の）肺臓炎／間質性肺疾患の既往を有する患者。

注：NSCLCの癌性リンパ管症は組入れ可能である。

17)全身性の治療を必要とする活動性の感染症を有する患者。

18)ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染歴を有する患者。規制当局により必須とされていない場合にはHIV検査を実施する必要はない。

19)B型肝炎［B型肝炎表面（HBs）抗原陽性］又は活動性のC型肝炎［C型肝炎ウイルス（HCV）RNA（定性）陽性］を有する患者。

注：規制当局により必須とされていない場合にはB型肝炎及びC型肝炎検査を実施する必要はない。

20)治験担当医師の判断により、治験結果に影響を与える、患者の治験の完遂を妨げる、又は、患者の治験の参加が患者の利益とならないと考えられるあらゆる疾患、治療歴又は臨床検査値異常の既往又は合併を有する患者。

21) 治験の実施に影響を与える可能性があるとして判断された精神疾患又は薬物乱用障害を有する患者。

22) 治験担当医師の判断により、重篤で管理不能な内科的疾患又は非悪性の全身性疾患による高度な医学的リスクが考えられる患者。例を以下に示すが、これに限定するものではない。管理不能な心室性不整脈、3ヵ月以内に発症した心筋梗塞、管理不能な大発作性疾患、不安定な脊髄圧迫又は上大静脈症候群

23) 同種組織／臓器の移植歴を有する患者。