Nivolumab 既治療非小細胞肺癌患者に対する pembrolizumab 投与の意義

研究実施計画書

1. 研究の背景

進行・再発非小細胞肺癌に対して新たな作用機序を持つ免疫チェックポイント阻害剤が 2015 年 12 月に承認となり、既治療の非小細胞肺癌に対する標準治療薬として臨床導入されている[1,2]。2017 年 12 月現在 nivolumab と pembrolizumab の 2 種類の免疫チェックポイント阻害剤が実臨床で使用可能となっている[1-3]。両者とも腫瘍細胞に発現している PD-1/PD-L1 のうち PD-1 をブロックすることで宿主の免疫担当細胞(樹状細胞、細胞障害性 T 細胞)からの攻撃回避機構を解除するすることが主要な作用機序の抗 PD-1 抗体である。

本邦では nivolumab が先行して承認されたため、広く非小細胞肺癌患者に使用されているが、病態進行や副作用等で nivolumab の継続使用が困難になった患者に対して逐次的に pembrolizumab を使用する機会が増えている。Nivolumab, pembrolizumab とも同じ抗 PD-1 抗体であり、作用機序はほぼ同一と考えられるが、臨床的に異なる効果が得られることが学会等で症例報告されている[4]。しかし nivolumab 既治療非小細胞肺癌に対する pembrolizumab の投与に関するまとまった調査報告はなく、その意義は不明である。そこで本研究では 2 種類の同一作用機序を持つ免疫チェックポイント阻害剤を投与されている非小細胞肺癌を対象に実態調査を行い、投与理由、投与間隔、他の抗がん剤の使用歴、癌の種類、背景因子などを解析し、2 種類の免疫チェックポイントを投与する意義に関して検討することを主目的とする。

2. 研究の目的と意義

nivolumab の投与を受けた非小細胞肺癌患者のうち、nivolumab 投与後に pembrolizumab による治療を行なった患者を対象とし、投与理由、投与間隔、他の抗がん剤の使用歴、癌の種類、背景因子、治療効果、副作用などを調査する。

この研究により、同一作用機序を持つ免疫チェックポイント阻害剤を使用する意義を解明したい。

3. 研究のデザイン

後ろ向きコホート研究

4. 対象となる被験者

（対象者）

Nivolumab による治療を受けた非小細胞肺癌患者のうち、後治療として、pembrolizumab の投与を受けたものを対象として調査を行う。

年齢・性別に制限なし

（目標症例数）

40 症例

非小細胞肺癌に対して nivolumab を使用した症例は 2018 年 1 月までに約 120 症例である。このうち 3 割程度の患者が後治療として pembrolizumab を使用している。

5. 評価項目

（主要評価項目）

Pembrolizumab 投与後の最良総合評価(best overall response)

「Nivolumab による治療を受けた非小細胞肺癌患者のうち、後治療として、pembrolizumab の投与を受けたもの」を対象者とし、主要評価項目である「Pembrolizumab 投与後の最良総合評価」を調査する。また stable disease 以上の最良総合評価が得られた患者に寄与する因子を解析し、pembrolizumab 投与の恩恵を得られる患者群の特徴を調べる。

6. 対象登録の手順

既存のデータベースを用いる。既存資料等のみを用いる観察研究であり、研究の目的を含む、研究実施についての情報をホームページなどで公開し、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにする。

7. 検討項目の測定

年齢、性別、基礎疾患、身長、体重、血液生化学所見、画像検査(Xp, CT, PET-CT)、最良治療効果、治療薬(抗がん剤とその他)および併用薬、経過中に生じた合併症・有害事象を電子カルテより収集する。最良総合評価の評価は response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) ver1.1 を用いる [5]。具体的には少なくとも一つの評価可能病変(原発巣、リンパ節病変はそれぞれ CT で 10mm 以上, 15mm 以上とする。)を有し、治療効果に応じ、Complete Response (CR) (評価病変の完全消失)、Partial Response (PR) (評価病変のベースラインからの 30%以上の縮小)、Progressive Disease (PD) (評価病変のベースラインからの 20%以上の増大、または実測で 5mm 以上の増大)、Stable Disease (SD) (PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がないもの)と判断する。有害事象の評価は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver4.0 を用いる。

8. 観察または測定にあたってあらたに加わる侵襲と予想される有害事象

既存のデータベースを用いる観察研究のため、新たに加わる侵襲はなく、予想される有害事象はない。

9. 研究期間

承認日より 1 年間

10. 疫学研究としての解析

Nivolumab による治療を受けた非小細胞肺癌患者のうち、後治療として、pembrolizumab の投与を受けたものを対象として投与理由、投与間隔、他の抗がん剤の使用歴、癌の種類、背景因子、治療効果、副作用を調査する。

また「Pembrolizumab 投与後に stable disease 以上の最良総合評価」を従属変数とする多変量解析を行い、pembrolizumab 投与の恩恵を得られる患者群の特徴を解析する。

11. 研究実施計画書の変更・改定

承認された研究計画の実施に際して内容の変更をしようとするときは、あらかじめ変更申請書を委員会に提出し、審査を受ける。共同研究機関においても主たる研究機関と同

様の手続きを行う。

12. 遵守すべき倫理指針

(遵守事項)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 27 年 4 月 1 日改正)を遵守して実施する。

(倫理審査委員会)

本研究の実施に先立ち、実施医療機関の倫理審査委員会またはこれに準じる委員会において本研究計画書の内容について審査を受け、承認を得た後に実施する。

(利益相反)

本研究の実施に際して開示すべき利益相反関係にある企業、団体はない。

13. 個人情報保護

データは患者番号を新たに付し、患者名や患者カルテ番号など個人が特定できるものは記載しない。個人情報および個人データの取扱者の範囲は主任研究者、分担研究者とする。本研究で得られた個人データは本研究のみに使用する。

14. 臨床研究に関する研究対象者の費用負担

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って研究対象者の費用負担はない。

15. 健康被害に対する補償

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って研究対象者に新たに健康被害が発生することはない。

16. 研究対象者への謝礼

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

17. 研究参加への利益と不利益

本研究は既存資料を用いる観察研究であり、研究への参加による不利益は特に生じない。また研究に参加する個人に直接の利益はないが、研究結果によっては今後同様の治療を受ける患者に対して治療マネージメントの観点から利益がもたらされる可能性がある。

18. 説明と同意

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って疫学研究倫理指針に従い、別添 1 の文章を本院ホームページならびに院内に掲示することで情報を公開し、研究対象となる者が研究対象者となる事を拒否できるようにする。拒否する場合の手続きは、電話またはファックスにて行い、別添 1 の文章には下記の通り実施責任者の連絡先について記載する

「問い合わせ先」
〒612-8555　京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科　藤田　浩平
電話 075-641-9161　FAX 075-643-4325

19. 結果の公表

本研究で得られた成果は、学会または学術誌にて公表する。本研究で得られた成果の論文発表の際の筆頭著者、共同著者ならびにその順に関しては、研究責任者及び分担責任者が別途協議の上、決定する。

20. 研究組織

本研究は単施設共同研究であり、下記の施設で実施する。

国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科

（主任研究者）
氏名　藤田浩平（計画立案、データ収集、統計解析、論文作成）
所属　国立病院機構京都医療センター呼吸器内科
職位　医師

連絡先住所　〒612-8555　京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
電話番号　075-641-9161

（分担研究者）
氏名　三尾直士、中谷光一
所属　国立病院機構京都医療センター呼吸器内科
職位　医長
連絡先住所　〒612-8555　京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
電話番号　075-641-9161

（分担研究者）
氏名　金井　修、岡村美里、内田尚弘
所属　国立病院機構京都医療センター呼吸器内科
職位　医師
連絡先住所　〒612-8555　京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
電話番号　075-641-9161

21. 参考文献

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul9;373(2):123-35.
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.
4. 第 58 回日本肺癌学会学術集会 2017.10.14-10.15 横浜
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.

患者さんへの説明文章　（別添 1）

「国立病院機構京都医療センターでニボルマブ(商品名:オプジーボ)を用いた肺癌治療を受けた後にペンブロリズマブ(商品名:キイトルーダー)による治療を受けている患者さんへ」

当院呼吸器内科では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は通常の診療で得られる記録をまとめることによって行います。このような研究は、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」の規定により、対象となる患者さんお一人ずつから直接同意を得る必要はなく、研究内容の情報を公開することが必要とされています。この研究に関する問い合わせなどがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご連絡ください。

「研究課題名」

「Nivolumab 既治療非小細胞肺癌患者に対する pembrolizumab 投与の意義」

「主たる研究機関」：国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科
「研究責任者」：藤田浩平（国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科）
「研究の目的と方法」：
現在、既治療の非小細胞肺癌を有する患者さんに対しては２種類の免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ(商品名オプジーボ)、ペンブロリズマブ(商品名:キイトルーダー))という薬剤が主流で使われるようになっています。
従来の細胞障害性抗がん剤と異なり、免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍細胞に発現しているブレーキを解除することによって免疫担当細胞が腫瘍細胞を攻撃しやすくする作用を持っています。承認当初は１種類の免疫チェックポイント阻害剤しか使用できませんでしたが、現在2種類の薬剤が上梓されており、両者の投与を受けている患者さんも増えてつつあります。しかし、これら２種類の薬剤は同一作用機序を持っているため、２種類の薬剤を投与する意義に関しては未だ不明です。
そこで今回、当院で２種類の免疫チェックポイント阻害剤を投与された肺癌患者さんを対象に、治療効果や副作用などの調査を行うことに致しました。

カルテの閲覧は当院の呼吸器内科に所属の医師が行い、カルテ内容が施設外に持ち出されることはありません。また各調査表には患者名は記載せず、番号のみで管理されますので、個人情報は厳密に保護されます。本研究はすでに当院における倫理委員会で承認されておりますが、この研究の対象となります患者様につきましては、ご異存がなければ調査に加えさせていただきたいと思います。なお、研究結果は、学会や出版物として公表すること

があります。ご理解とご協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

上記の研究にカルテ情報を利用することをご了解いただけない場合は、以下にご連絡ください。なおその場合においても患者様が診療上不利益をこうむることは一切ありません。

「問い合わせ先」
〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1
国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科　藤田浩平
電話 075-641-9161　FAX 075-643-4325