

免疫チェックポイント分子阻害剤の効果と PD-L1 免疫染色 (Dako22C3 と Dako28-8)
との関係性についての後向き研究

Retrospective study of correlation between the response of immune check point
molecular inhibitor and Immunohistochemistry (Dako22C3 and Dako28-8)

研究計画書

研究代表者：

今村 文生

大阪府立成人病センター 呼吸器内科

〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3

TEL : 06-6972-1181 FAX : 06-6971-7636

e-mail : imamura-fu@mc.pref.osaka.jp

研究事務局：

田宮 基裕

大阪府立成人病センター 呼吸器内科

〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3

TEL : 06-6972-1181 FAX : 06-6971-7636

e-mail : moto19781205@yahoo.co.jp

谷口 善彦／田宮 朗裕

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 腫瘍内科

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL : 072-252-3021 FAX : 072-251-1372

e-mail : yoshi-taniguchi@kch.hosp.go.jp／atamiya@kch.hosp.go.jp

第 1.0 版 2016 年 12 月 25 日

0. 概要

0-1. 研究目的

Nivolumab 治療の効果と PD-L1 免疫染色についての関係について調べる。この時に、PD-L1 免疫染色の抗体の違い(Dako22C3 と Dako28-8)によって Nivolumab 治療の効果との関係性が変化するのかを調べる。

0-2. 調査対象

2015 年 12 月から 2016 年 7 月 31 日までに、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、大阪府立成人病センター、松阪市民病院、関西医科大学附属枚方病院及び大阪府立呼吸器アレルギー医療センターの 5 病院において、切除不能の進行・再発の非小細胞肺癌に対する二次治療以降の治療として、Nivolumab 治療が行われた症例。

0-3. 調査方法

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、大阪府立成人病センター、松阪市民病院、関西医科大学附属枚方病院及び、大阪府立呼吸器アレルギー医療センターに対し、調査シートを送付し、各施設の研究担当者が診療録及び血液データ・画像所見等を基に調査結果を入力後、データセンターにおいて集計する。

0-4. 調査項目

下記項目に関する臨床情報を調査する。

<主評価項目>

実臨床における Nivolumab 療法の retrospective の解析結果で、Nivolumab 療法の奏効率と各 PD-L1 免疫染色(Dako22C3 と Dako28-8)との相関関係を検討する。

<副次評価項目>

A: Nivolumab 療法の無増悪生存期間(PFS)と各 PD-L1 免疫染色(Dako22C3 と Dako28-8)との相関関係を検討する。

B: Nivolumab 療法の全生存期間(OS)と各 PD-L1 免疫染色(Dako22C3 と Dako28-8)との相関関係を検討する。

C: Nivolumab 療法前の患者背景因子等についても調査し、治療効果との相関関係を検討する。

0-5. 解析・評価事項

Nivolumab による治療開始日を起点として、各 PD-L1 免疫染色、奏効率・PFS・OS、Nivolumab 治療前の治療を含む患者背景因子についても調査し、その相関関係を含めて評価・解析する。

0-6. 研究参加施設

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

大阪府立病院機構成人病センター

大阪府立病院機構呼吸器アレルギー医療センター

松阪市民病院

関西医科大学附属枚方病院

目次

0. 概要.....	2
0-1. 研究目的.....	2
0-2. 調査対象.....	2
0-3. 調査方法.....	2
0-4. 調査項目.....	2
0-5. 解析・評価事項.....	2
0-6. 研究参加施設.....	3
1. 研究目的.....	5
2. 背景.....	5
4. 調査方法.....	6
5. 調査項目.....	6
6. 解析・評価事項.....	6
6-1. 治療効果判定.....	7
6-2. 生存期間解析.....	7
7. 統計学的事項.....	7
8. 倫理的事項.....	7
8-1. プライバシーの保護と個人情報の取り扱い.....	7
8-2. 施設の倫理審査委員会の承認.....	8
8-3. 同意取得について.....	8
8-4. データ収集と保管.....	8
8-5. プロトコールの変更.....	9
9. データの二次利用について.....	9
10. 付随研究.....	9
11. 研究成果の発表.....	9
11-1. 論文発表について.....	9
11-2. 学会発表について.....	9
11-3. 研究の発表先について.....	9
12. 利益相反と研究資金.....	10
13. 研究組織.....	10
13-1. 研究代表者.....	10
13-2. 研究事務局.....	10
13-3. 参加施設.....	10
13-4. コアメンバー（プロトコール作成）.....	10
14. 本試験に関する問い合わせ先.....	11
15. 参考文献.....	12

1. 研究目的

PD-L1 免疫染色 (Dako22C3 と Dako28-8) や Nivolumab 療法前の患者背景と Nivolumab 療法の効果との相関関係を後ろ向きに解析する。

2. 背景

既治療非小細胞肺癌に対する Nivolumab と Docetaxel を比較する第三相試験において、全生存期間における Nivolumab の優越性が証明され^{1,2}、Nivolumab の非小細胞肺癌に対する有効性が認められ、本邦では 2015 年 12 月に、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の二次治療以降治療での治療が認められ、Nivolumab 使用が悪性黒色腫に続き保険適応となった。

前述の通り Nivolumab は Docetaxel と比較してより高い効果が期待できるが、奏効率は 2 割程度であり、Nivolumab が奏効する可能性が高い患者を選択することが重要である。Nivolumab の効果予測因子となるバイオマーカーとして期待されている PD-L1 免疫染色も信頼できるバイオマーカーとはなり得ず、未だ Nivolumab に対する明確な効果予測因子となるバイオマーカーは報告されていない。一方で、同じ抗 PD-1 抗体薬である Pembrolizumab も既治療非小細胞肺癌に対する Pembrolizumab と Docetaxel を比較する第三相試験において、全生存期間における Pembrolizumab の優越性が証明されたが、Pembrolizumab は PD-L1 免疫染色の強度によって効果に差が出てくることが報告されている³。この Nivolumab と Pembrolizumab の治療効果と PD-L1 免疫染色の相関の違いは、PD-L1 免疫染色の種類の違いがあることが考えられる。Nivolumab は Dako28-8 を使用し、Pembrolizumab は Dako22C3 を使用している。Nivolumab 療法において、Dako22C3 との治療効果との相関を調べた試験は無く、検討する事により今後の日常臨床に大きく寄与する可能性が考えられる。

一方で、免疫チェックポイント分子阻害剤のバイオマーカーが未だ見つからないのは、その効果に関わる分子が EGFR 阻害剤における EGFR 遺伝子変異のような単一の分子ではなく、免疫応答機構に関わる数多くの分子が関わっているため免疫応答機構全体を考慮した多角的な視点からのバイオマーカー検索が必要であると考えられる。更に、実臨床では、治療戦略が多様化し、二次治療に留まらず、多くの治療段階で使用され、PS 不良例や、高齢者等、通常、治験等の臨床試験では登録されない様々な患者に Nivolumab 治療がなされている。このため、Nivolumab 治療の効果が治療前の患者背景や直前治療で差が出るのか否か検証する必要がある。これらの背景因子と治療効果予測の関連性について相関関係を調べ、その度合いを数値化することは Nivolumab 治療の効果予測に大きく寄与すると期待される。

3. 調査対象

2015 年 12 月から 2016 年 7 月末までに、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、大阪府立成人病センター、松阪市民病院、関西医科大学附属枚方病院及び大阪府立呼吸器アレルギー医療センターにて、切除不能の進行・再発の非小細胞肺癌に対する二次治療以降の治療

として、Nivolumab 療法が行われた症例。

選択規準は下記に示す。

- 1) 組織診、または細胞診で非小細胞肺癌の確定診断が得られている症例
- 2) 根治的放射線照射が不能であり、臨床病期が再発又はIV期の非小細胞肺癌と診断された症例
- 3) Nivolumab 療法を少なくとも一回は施行した症例

3-1. 除外規準

Nivolumab を含む immno check point 阻害剤を治験で使用した症例は除外

4. 調査方法

本試験参加施設（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、大阪府立病院機構成人病センター、松阪市民病院、関西医科大学附属枚方病院、大阪府立病院機構呼吸器アレルギー医療センター）において、各施設の研究分担者が連結可能匿名化を行う。

個人情報保護に十分な配慮しつつ、対象症例の診療録及び画像所見等を基に調査項目のデータの集積を行い、各施設データベースへ入力する。データ集積に関しては、研究分担者が追跡していく事とする。必要項目を入力後、研究分担者は入力済み施設データのコピーを電子媒体で統計解析担当者へ郵送する。統計解析担当者はデータベースを集計、統合し解析を行う。

5. 調査項目

<主評価項目>

実臨床における Nivolumab 療法の retrospective の解析結果で、Nivolumab 療法の奏効率と各 PD-L1 免疫染色 (Dako22C3 と Dako28-8) との相関関係を検討する。

<副次評価項目>

A: Nivolumab 療法の無増悪生存期間 (PFS) と各 PD-L1 免疫染色 (Dako22C3 と Dako28-8) との相関関係を検討する。

B: Nivolumab 療法の全生存期間 (OS) と各 PD-L1 免疫染色 (Dako22C3 と Dako28-8) との相関関係を検討する。

C: Nivolumab 療法前の患者背景因子についても調査し、治療効果との相関関係を検討する。

6. 解析・評価事項

Nivolumab による治療開始日を起点として、奏効率・無増悪生存期間・全生存期間の他、前後の治療を含む患者背景因子、副作用等についても調査し、その相関関係を含めて評価・解析する。

6-1. 治療効果判定

腫瘍縮小効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST ver1.1) を用いる。なお、SD は 6 週以上にわたって、PD・confirmed CR・confirmed PR のいずれも満たさない状態が持続したものとする。MR は従来の評価基準で SD 判定のうち少しでも腫瘍縮小が見られたもの、SD については MR 以外の SD (腫瘍縮小効果は認めていないが PD には至らないもの) と定義する。Pseudo progression の可能性を考え PD の場合にも 4 週後に再評価することが許容される。間質性肺炎を含む副作用や Non-conventional benefit、Pseudoprogression に関しては、必要に応じて追加解析をしていき詳細に調べる。

6-2. 生存期間解析

適格症例を対象に、Kaplan-Meier 法により無増悪生存曲線と生存曲線を作成するとともに、中央値と 95%信頼区間を算出する。

1) Progression Free Survival (PFS)

登録された日を起算日とし、増悪 (Progression) と判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

①増悪は画像上の PD (進行)、画像診断検査で確認できない病巣の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。

②増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとする。毒性やその他の理由で治療を中止し、次治療に移行したものについては、次治療に移行する前日を増悪が無いことを確認された最終日として打ち切りとする。

2) Overall Survival (OS)

登録日を起算日とした、あらゆる原因による死亡日までの期間。ただし、生存例では最終生存確認日を持って打ち切りと、追跡不能例では追跡不能となる以前における最終生存確認日を持って打ち切りとする。

7. 統計学的事項

本研究の試験デザインは多施設共同、Retrospective study であり、収集したデータを基に統計的解析を実施する。

評価項目である奏効率、無増悪生存期間・生存期間をデータ解析対象とし、奏効率・無増悪生存時間と患者背景の関係を、患者背景カテゴリー毎のサブグループ解析 (Log-rank 検定) や Cox 回帰モデルを用いて解析する。

8. 倫理的事項

8-1. プライバシーの保護と個人情報の取り扱い

1) 本研究への登録は患者の個人名、各施設の ID ではなく各施設で連結可能匿名化を行っ

た後、その匿名番号を用いて行うものとする。この際、連結符合表は各施設で厳重に管理し保存する。

- 2) 本研究に関連するすべての情報は、研究の目的にのみ使用され、すべての個人データは秘密厳守で取り扱うこととする。
- 3) 登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号や施設毎に発行される調査個別の匿名番号、生年月日、を用いて行われ、患者名など第三者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が事務局のデータベースに登録されることはない。
- 4) 以上より、本試験では症例の識別は連結可能匿名化により行うが、本試験参加施設のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

8-2. 施設の倫理審査委員会の承認

本研究は、人を対象とした観察研究に該当するものであることから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の摘要範囲である。また本研究の対象は、既に保険適応承認が得られている治療法の結果について、新たに試料の採取や検査の実施及び治療介入をすることなく、治療及び検査の結果を用いる研究である。

よって、各施設の施設規定及び施設長の判断により、本研究への参加に際して、本研究プロトコルが、倫理審査委員会または IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) の承認を必要とする。その際には必要な手続きを行い、IRB 承認が得られた後に、IRB 承認書等をデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設研究責任者が保管する。

8-3. 同意取得について

本研究の対象は、新たに試料の採取や検査の実施及び治療等の介入を行わず、また保険診療内で行われた治療及び検査の結果・記録を用いる研究である。

『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』第 12 (1) に従い本研究に対する新たな同意の取得は、生存・死亡に関係なく原則として行わない。但し、本研究に用いられる情報の利用目的を含む研究についての情報を研究対象者等に病院ホームページ内にて公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を設けることとする。

8-4. データ収集と保管

- 1) データは症例報告書を用いて研究事務局でまとめて保管する。患者名など第三者が患者を識別できる情報については、研究事務局のデータベースに登録されることはない。
- 2) 研究事務局は、症例報告書などの記録用紙に関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように取り扱う。試験の成果の論文発

表後 5 年を経過した日まで保管し、その後原則破棄とする。管理責任者を研究代表者とす
る。

8-5. プロトコールの変更

試験の事務的事項（例：電話番号の変更等）以外のプロトコールの変更が必要となった場
合、研究事務局は必要に応じて各試験実施機関の研究責任者と協議して修正作業を行い、修
正プロトコールを発行する。安全性・倫理的事項に問題がある場合を除き、本研究は継続す
る。

9. データの二次利用について

本研究で得られた試験結果を二次利用することが有益であると参加施設により判断され
た場合は、本研究で得た試験結果が利用される可能性がある。データの二次利用を行う際
には改めて臨床研究計画書を提出し、倫理審査を経て承認を受けた場合に限り、個人識別情報
と完全に切り離してデータを二次使用することがあり得る。

10. 付随研究

将来、本研究のデータを用いて付随研究を行う場合には、改めて研究計画書を提出し、各
施設の審査機関の承認を受けた上で行うこととする。

11. 研究成果の発表

11-1. 論文発表について

本研究及び関連する論文発表者は、本研究への貢献度に応じて、研究代表者の了承を得て
決定する。原則としてコアメンバーより選定する。全ての共著者は投稿前に論文原稿作成に
関与し、内容に合意したものとする。

ただし、本項に関しては、試験への登録状況、本試験の貢献状況に基づいて研究代表者
の判断により最終決定を行う。

11-2. 学会発表について

本研究の学会発表者は、本研究への貢献度に応じて、研究代表者およびコアメンバーの承
得て決定する。ただし、原則として学会発表に際しては発表準備および内容については
研究代表者が責任を持ち、発表者は学会事務局への発表の登録・連絡を行い研究代表者への
事務連絡を行う。研究代表者以外の発表者が、研究代表者の了承なく、集計・解析結果を得
ることは、これを認めない。全ての共著者は発表原稿作成に関与し、内容に合意したものと
する。

11-3. 研究の発表先について

国内、国際学会において研究成果を発表する。学会報告の内容は最終的に論文としてまと
め、専門雑誌に投稿する。

12. 利益相反と研究資金

小野薬品工業株式会社、ブリストルマイヤーズ・スクイブ社より PD-L1 免疫染色を行う研究資金の提供を受けている。

13. 研究組織

13-1. 研究代表者

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
呼吸器内科 今村 文生

13-2. 研究事務局

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
呼吸器内科 田宮 基裕
独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
内科 谷口 善彦／田宮 朗裕

13-3. 参加施設

独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
松阪市民病院
関西医科大学附属枚方病院

13-4. コアメンバー（プロトコール作成）

大阪府立成人病センター 呼吸器内科	今村 文生
近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター	安宅 信二
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 肺腫瘍内科	平島 智徳
松阪市民病院 呼吸器内科	畑地 治
関西医科大学附属枚方病院 呼吸器腫瘍内科	倉田 宝保
大阪府立成人病センター 呼吸器内科	田宮 基裕
大阪府立成人病センター 呼吸器内科	井上 貴子
近畿中央胸部疾患センター 内科	田宮 朗裕
近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター	伊佐 俊一
近畿中央胸部疾患センター 内科	谷口 善彦
近畿中央胸部疾患センター 内科	中濱 賢治
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 肺腫瘍内科	鈴木 秀和

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 肺腫瘍内科
松阪市民病院 呼吸器内科
関西医科大学附属枚方病院 呼吸器腫瘍内科

白山 敬之
伊藤 健太郎
横井 崇

14. 本試験に関する問い合わせ先

研究事務局

田宮基裕

大阪府立成人病センター 呼吸器内科

〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3

TEL : 06-6972-1181 FAX : 06-6971-7636

e-mail : moto19781205@yahoo.co.jp

谷口 善彦／田宮 朗裕

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 腫瘍内科

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL : 072-252-3021 FAX : 072-251-1372


e-mail : yoshi-taniguchi@kch.hosp.go.jp / atamiya@kch.hosp.go.jp

15. 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;373:1627-39.
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;373:123-35.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

審査結果通知書

松阪市民病院 病院長 殿

平成 29年 3月 27日
松阪市民病院臨床研究倫理委員会
三重県松阪市殿町1550
中川 重範 

*受付番号 J-4-170327-3

研究課題名 免疫チェックポイント分子阻害剤の効果とPD-L1免疫染色(Dako22C3とDako28-8)との関係性について
の後向き研究

上記に係る倫理審査申請等について、下記のとおり判定したので、通知します。

記

判定	1 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 2 承認 3 条件付承認 4 不承認
理由	当研究において、対象施設が参加されても施設が不利益になるような研究ではない。 また、実施体制、緊急時の対応、事故(問題)が発生した場合の対応にも問題ないため承認とする。 尚、後方視的検討の為迅速審査とした。

西暦2017年3月27日

研究責任者(申請者) 伊藤 健太郎 殿

依頼のあった治験に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

実施医療機関の長 櫻井 正樹

