



West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG10217L

進行非小細胞肺癌に対する PD-1 阻害薬投与後の
化学療法の有効性や安全性を検討する後方視的多施設研究

Efficacy and safety of chemotherapy after PD-1 checkpoint inhibitors
in patients with non-small cell lung cancer:
a retrospective multi-institutional analysis

【西日本がん研究機構 (WJOG)理事長】

中川 和彦
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

【グループ代表者】

山本 信之
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

【研究代表者】

林 秀敏
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000
E-mail : hidet31@med.kindai.ac.jp

【研究事務局】

加藤 了資
近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
Tel : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000
E-mail : kato.r@med.kindai.ac.jp/kato8560@gmail.com

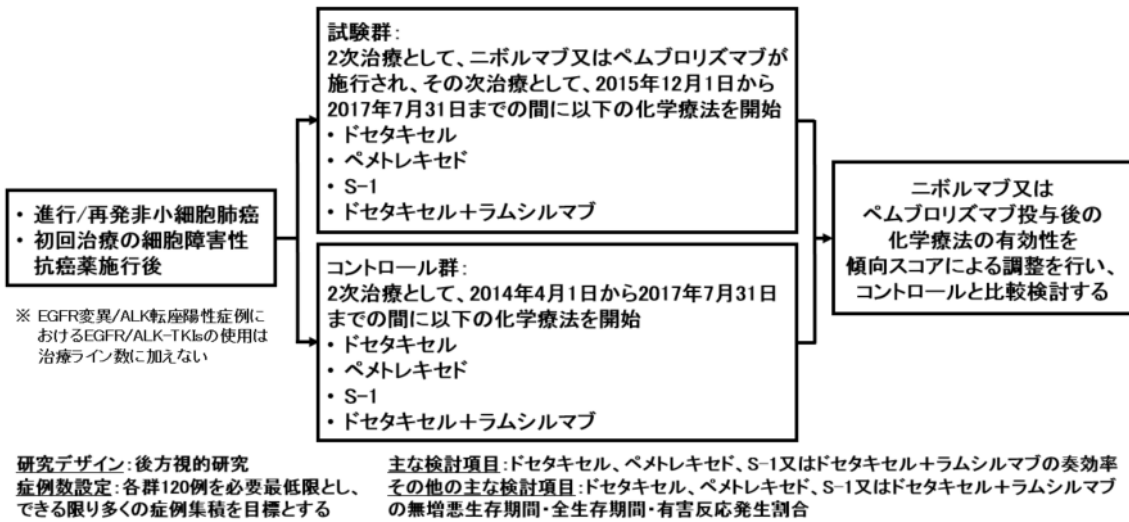
2017年10月6日 実施計画書 常任理事会承認 (ver.1.00)

(実施計画書改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000029576

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行/再発非小細胞肺癌を対象として、PD-1 阻害薬投与後の次治療の化学療法が施行された試験群と前治療に PD-1 阻害薬の投与を受けずに化学療法が施行されたコントロール群の奏効率を後方視的に比較し、PD-1 阻害薬投与後の化学療法の有効性や安全性を検討する。

- 主な検討項目: ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の奏効率
- その他の主な検討項目: ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の無増悪生存期間・全生存期間・有害反応発生割合

0.3. 報告対象の選択

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 細胞診または組織診で非小細胞肺癌と診断されている症例。
- TNM 分類第 7 版に従い、臨床病期 III 期、IV 期又は手術や放射線治療の根治的治療後に再発した症例。
- 1 次治療として、細胞障害性抗癌薬が施行された症例。
- 2 次治療として、
 - 試験群: ニボルマブ又はペムプロリズマブが施行され、その次治療として、

2015年12月1日から2017年7月31日までにドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が開始された症例。

- 2) コントロール群：2014年4月1日から2017年7月31日までにドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が開始された症例。

EGFR変異/ALK転座陽性症例におけるEGFR/ALK-TKIsの使用は治療ライン数に加えない。

再発症例は再発時からの細胞障害性抗癌薬を1次治療とする（術後補助化学療法としての細胞障害性抗癌薬や根治的放射線治療に併用した細胞障害性抗癌薬は1次治療とみなさない）。

0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：試験群、コントロール群でそれぞれ120例を必要最低限として集積し、さらにできる限り多くの症例集積を目標とする。

登録期間：2017年11月1日～2018年5月31日

研究期間：2017年11月1日～2019年6月30日

追跡期間：本研究は後方視的研究であり、追跡期間は設定しない。全生存期間は症例報告書を記載する時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

解析期間：2018年6月1日～2019年6月30日

0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局

加藤 了資

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

Tel : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000

E-mail : kato.r@med.kindai.ac.jp/kato8560@gmail.com

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9時～17時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

0.6. 研究運営費用

本試験は WJOG 運営資金により運営される。本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

【 目 次 】

0. 概要	- 1 -
0.1. シェーマ	- 1 -
0.2. 目的	- 1 -
0.3. 報告対象の選択	- 1 -
0.4. 予定登録数と研究期間	- 2 -
0.5. 連絡先	- 2 -
0.6. 研究運営費用	- 3 -
1. 目的/検討項目	- 7 -
2. 背景と研究計画の根拠	- 7 -
2.1. 背景	- 7 -
2.2. 研究デザイン	- 10 -
2.2.1. 本研究の臨床的仮説とデザイン設定	- 10 -
2.2.2. 検討項目の設定根拠	- 10 -
2.2.3. 登録数設定根拠	- 11 -
2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	- 11 -
2.4. 予定登録数と研究期間	- 11 -
3. 本研究で用いる基準および定義	- 12 -
3.1. 病理診断の定義	- 12 -
3.2. 病期分類の定義	- 12 -
3.3. 有効性の評価	- 12 -
3.3.1. 腫瘍縮小効果の判定	- 12 -
3.3.2. ベースライン評価と測定可能病変・標的病変	- 12 -
3.3.3. 腫瘍縮小効果の判定方法	- 12 -
3.3.4. 標的病変の判定方法	- 12 -
3.3.5. 非標的病変の判定方法	- 13 -
3.3.6. 新病変の出現	- 13 -
3.3.7. 総合効果	- 13 -
3.3.8. 最良総合効果	- 13 -
3.3.9. 奏効率	- 13 -
3.3.10. 全生存期間	- 13 -
3.3.11. 無増悪生存期間	- 13 -
3.4. 安全性の評価	- 13 -
4. 研究参加申込み	- 14 -
4.1. WJOG 施設登録	- 14 -
4.2. 参加申し込みと必要書類提出	- 14 -

5. 報告対象の選択	14 -
6. 症例登録	15 -
6.1. 登録手順	15 -
6.2. 追加登録	15 -
6.3. 登録に関する連絡先	15 -
6.4. 登録の完了	15 -
6.5. 保管書類	16 -
6.6. 注意事項	16 -
7. 調査項目	16 -
8. データ収集・報告	18 -
8.1. 登録番号	18 -
8.2. 症例報告書	18 -
8.2.1. 症例報告書の記載	18 -
8.2.2. 症例報告書の回収方法	19 -
8.2.3. 症例報告書の回収期限	19 -
9. 統計的事項	19 -
9.1. 解析対象集団	19 -
9.2. データの取り扱い	19 -
9.2.1. 研究実施計画書逸脱データの取扱い	19 -
9.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い	19 -
9.3. 統計解析手法	19 -
9.3.1. 患者背景	19 -
9.3.2. 主解析と判断基準	19 -
9.3.3. 副次的解析	20 -
10. 倫理的事項	21 -
10.1. 患者のプライバシーの保護	21 -
10.2. 同意の取得	21 -
10.3. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応	22 -
10.4. 施設審査機関の承認	22 -
10.5. 施設の承認の年次更新	22 -
11. 研究の品質管理および品質保証	22 -
11.1. モニタリング	22 -
11.2. 監査	22 -
11.3. データの品質管理	23 -
11.4. データの品質保証	23 -
11.5. データの取扱いおよび記録の保存	23 -

11.5.1.	症例報告書およびデータの取扱い.....	- 23 -
11.5.2.	記録の保存.....	- 23 -
12.	研究実施に関する変更、中止ならびに終了.....	- 23 -
12.1.	研究実施計画書の改訂.....	- 23 -
12.2.	メモランダム.....	- 23 -
12.3.	研究実施中止および中断.....	- 24 -
13.	研究終了とその報告.....	- 24 -
14.	研究の費用負担.....	- 24 -
14.1.	研究運営費用.....	- 24 -
15.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項.....	- 24 -
16.	研究結果の公表と成果の帰属.....	- 25 -
16.1.	結果の公表.....	- 25 -
16.2.	総括報告.....	- 25 -
16.3.	知的財産権.....	- 25 -
16.4.	データの二次利用.....	- 25 -
16.5.	データの提供.....	- 25 -
17.	研究計画の事前登録.....	- 25 -
18.	研究実施体制.....	- 26 -
18.1.	研究運営機関.....	- 26 -
18.2.	研究依頼者.....	- 26 -
18.3.	研究代表者.....	- 26 -
18.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）.....	- 26 -
18.5.	プロトコール評価責任者.....	- 26 -
18.6.	登録および問合せ先.....	- 26 -
18.7.	施設監査責任者.....	- 27 -
18.8.	統計解析責任者.....	- 27 -
18.9.	安全性評価責任者.....	- 27 -
18.10.	倫理審査責任者.....	- 27 -
18.11.	実施施設および施設代表医師名.....	- 27 -
19.	文献.....	- 27 -
20.	実施計画書改訂履歴.....	- 29 -

1. 目的/検討項目

進行/再発非小細胞肺癌を対象として、PD-1 阻害薬投与後の次治療の化学療法が施行された試験群と前治療に PD-1 阻害薬の投与を受けずに化学療法が施行されたコントロール群の奏効率を後方視的に比較し、PD-1 阻害薬投与後の化学療法の有効性や安全性を検討する。

- ・ 主な検討項目：ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の奏効率
- ・ その他の主な検討項目：ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の無増悪生存期間・全生存期間・有害反応発生割合

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

近年の癌治療において、programmed death-1 (PD-1) および PD ligand 1 (PD-L1) などを標的とした免疫チェックポイント阻害療法は進行非小細胞肺癌の治療に paradigm shift を引き起こしており、既に標準治療として複数の抗体薬が実地臨床で使用されている。PD-1 を標的とした完全ヒト型 IgG4 抗体であるニボルマブは非小細胞肺癌に対して 2015 年 12 月に保険承認され、同様に PD-1 を標的としたヒト化 IgG4 抗体 (可変領域はマウス由来)であるペムプロリズマブも非小細胞肺癌に対して 2016 年 12 月に保険承認された。

ニボルマブは進行非小細胞肺癌患者におけるプラチナ併用療法後の 2 次治療において、扁平上皮癌と非扁平上皮癌それぞれを対象に第 III 相試験が実施された (表 1)。扁平上皮癌を対象とした CheckMate017 試験では、標準療法であるドセタキセルに対して、ニボルマブは主要評価項目の全生存期間 (OS)の延長が示された (9.2 ヶ月 vs 6.0 ヶ月、ハザード比 (HR) 0.59、95%信頼区間 (CI) 0.44-0.79、 $P<0.001$) [1]。同様に、非扁平上皮癌を対象とした CheckMate057 試験でも、ドセタキセルに対するニボルマブの OS の延長が示された (12.2 ヶ月 vs 9.4 ヶ月、HR 0.73、95%CI 0.59-0.89、 $P=0.002$) [2]。一方で、ペムプロリズマブは腫瘍細胞における PD-L1 発現が 1%以上ある既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相試験である KEYNOTE-010 試験が行われた[3]。ペムプロリズマブの 2mg/kg 群と 10mg/kg 群は、ドセタキセル群に対して、有意に主要評価項目の OS の延長を示した (10.4 ヶ月、12.7 ヶ月、8.5 ヶ月)。以上より、ニボルマブやペム

プロリズマブは進行非小細胞肺癌のプラチナ併用療法後の標準療法の 1 つと考えられる。

ニボルマブやペムプロリズマブなどの PD-1 阻害薬の有効性の特徴として長い奏効期間が挙げられるが、一方で多くの症例で治療による benefit が得られないことが知られており、これらの PD 症例ではその後の後治療で細胞障害性抗癌薬が主に用いられることが考えられる。ニボルマブによる治療増悪後の化学療法の選択に関して明確なエビデンスは存在しないが、日本肺癌学会による肺癌診療ガイドラインでは performance status 0-1 の EGFR/ALK 陰性もしくは不明の 2 次治療以降に対して PD-1 阻害薬使用後にはドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法がグレード B で推奨されている。プラチナ併用療法後に増悪した進行非小細胞肺癌患者を対象とした細胞障害性抗癌薬の主な臨床試験の成績を表 2 に示す。前述の CheckMate017 試験ではプラチナ併用療法後にニボルマブの投与を受けた患者の 36%が次治療として化学療法を受け、そのうち 24%がドセタキセルの投与を受けた[1] (表 1)。CheckMate057 試験では同様にニボルマブ投与後に 23%の患者がドセタキセルの投与を受けた[2] (表 1)。KEYNOTE-010 試験ではペムプロリズマブ (2mg/kg)投与後に 24%の患者がドセタキセルの投与を受けた[3] (表 1)。以上のように、ニボルマブやペムプロリズマブ投与後の次治療には、プラチナ併用療法後に増悪した進行非小細胞肺癌の 2 次治療のエビデンスに従って、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が施行されるのが現状である。

表 1. 進行非小細胞肺癌の 2 次治療の PD-1/PD-L1 阻害薬の主な臨床試験の成績

試験名	相	対象 (PD-L1 発現)	レジメン	N	ORR (%)	PFS (月)	HR for PFS (95%CI)	OS (月)	HR for OS (95%CI)	PPS (月)	後治療 導入率 (%)
CheckMate 017 [1]	III	SQ (All comers)	Nivolumab	135	20	3.5	0.62	9.2	0.59	5.7	36
			DTX 75mg/m ²	137	9	2.8	(0.47-0.81)	6.0	(0.44-0.79)	3.2	30
CheckMate 057 [2]	III	Non-SQ (All comers)	Nivolumab	292	19	2.3	0.92	12.2	0.73	9.9	42
			DTX 75mg/m ²	290	12	4.2	(0.77-1.11)	9.4	(0.59-0.89)	5.2	50
KEYNOTE -010 [3]	II/III	NSCLC (PD-L1 1%)	Pembrolizumab	344	18	3.9	0.88	10.4	0.71	6.5	40
			2mg/kg DTX 75mg/m ²	343	9	4.0	(0.74-1.23)	8.5	(0.58-0.88)	4.5	44
OAK [4]	III	NSCLC (All comers)	Atezolizumab	425	14	2.8	0.95	13.8	0.73	11.0	41
			DTX 75mg/m ²	425	13	4.0	(0.82-1.10)	9.6	(0.62-0.87)	5.6	31

PPS : Postprogression survival (OS - PFS)

表 2. 進行非小細胞肺癌の 2 次治療の細胞障害性抗癌薬の主な臨床試験の成績

試験名	相	レジメン	N	ORR (%)	PFS (月)	HR for PFS (95%CI)	OS (月)	HR for OS (95%CI)
TAILOR [5]	III	Erlotinib	109	3.0	2.4	0.71	5.4	0.73
		DTX 75mg/m ²	110	15.5	2.9	(0.53-0.95)	8.2	(0.53-1.00)
DELTA [6]	III	Erlotinib	150	17.0	2.0	1.22	14.8	0.91
		DTX 60mg/m ²	151	17.9	3.2	(0.97-1.55)	12.2	(0.68-1.22)
JMEI [7]	III	PEM	283	9.1	2.9	0.97	8.3	0.99
		DTX 75mg/m ²	288	8.8	2.9	(0.82-1.16)	7.9	(0.82-1.20)
REVEL [8]	III	DTX 75mg/m ² + ramucirumab	628	23	4.5	0.76	10.5	0.86
		DTX 75mg/m ²	625	14	3.0	(0.68-0.86)	9.1	(0.75-0.98)
JVCG (国内) [9]	II	DTX 60mg/m ² + ramucirumab	76	28.9	5.2	0.83	15.2	0.86
		DTX 60mg/m ²	81	18.5	4.2	(0.59-1.16)	14.7	(0.56-1.32)
EAST-LC [10]	III	S-1	577	8.3	2.9	1.03	12.8	0.95
		DTX 60mg/m ²	570	9.9	2.9	(0.91-1.17)	12.5	(0.83-1.07)

PD-1 阻害薬の臨床試験の結果において注目すべき点として、PFS の改善よりむしろ OS の改善が大きいことが挙げられる。例えば Checkmate057 試験ではニボルマブはドセタキセルと比較して、OS の延長は示されたが、PFS の延長は示されなかった[2] (表 1)。この結果は PD-1 阻害薬が直接的な抗腫瘍効果のみならず、後治療への positive impact を示唆する。

PD-1 阻害薬の半減期は 12-22 日であるが、特にニボルマブは 2 ヶ月以上リンパ球の PD-1 を占有することが示されており[11, 12]、PD-1 阻害薬投与後の化学療法の効果には PD-1 阻害薬の効果が上乘せされる可能性がある。実際に、PD-1 阻害薬の直後の次治療に化学療法が施行された進行非小細胞肺癌患者の後方視的研究の結果が報告されている[13]。その化学療法は単剤療法 (ドセタキセルが 50%) で、かつ 3 次治療以降であったが、奏効率は 39% と良好な結果であった。さらに、進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (EGFR/ALK 陰性) の 1 次治療において、カルボプラチン + ペメトレキセドにペムプロリズマブの上乗せ効果をみたランダム化第 3 相試験である KEYNOTE-021 試験の結果が報告されている[14]。カルボプラチン + ペメトレキセド + ペムプロリズマブ群はカルボプラチン + ペメトレキセド群と比較して、奏効率、PFS とともに良好な結果であった (ORR 55% vs 29%、P=0.0016; mPFS 13.0 ヶ月 vs. 8.9 ヶ月、HR 0.53、95%CI 0.31-0.91、P=0.010)。ただし、Grade 3 以上の有害事象の発生頻度はカルボプラチン + ペメトレキセド + ペムプロリズマブ群がカルボプラチン + ペメトレキセド群より多いことも示されている (39% vs 26%)。

一方で、PD-1 阻害薬の投与後の化学療法の安全性についても十分に検討する必要がある可能性がある。ニボルマブの投与を行ったが、病勢進行し、無効と判断後に

化学療法 (パクリタキセル+S-1)を行ったところ、腫瘍縮小に伴って間質性肺炎を生じた進行非小細胞肺癌の 1 例が報告されている[15]。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌では、ニボルマブ投与後に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor: TKI)を使用すると間質性肺炎のリスクが上昇する可能性が示唆されている[16]。また、悪性黒色腫においても抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体投与後に BRAF 阻害薬を使用すると皮膚障害、肝障害、神経障害が生じたという報告が散見される[17-19]。ニボルマブなどの PD-1/PD-L1 阻害薬によって CD8 陽性細胞傷害性 T リンパ球に関連した免疫反応が活性化されるのに加えて、化学療法や EGFR-TKI などの治療によって破壊された腫瘍組織から放出された腫瘍抗原によってさらに免疫反応が刺激され、これらの有害事象が生じる可能性が考えられる。以上より、PD-1 阻害薬投与後の化学療法の有効性や安全性を調査することは重要と考えられる。

2.2. 研究デザイン

2.2.1. 本研究の臨床的仮説とデザイン設定

進行非小細胞肺癌において、PD-1 阻害薬投与後の次治療の化学療法は前治療に PD-1 阻害薬の投与を受けていない化学療法と比較して有効性が高い。この仮説を PD-1 阻害薬投与後の次治療の化学療法が施行された試験群と前治療に PD-1 阻害薬の投与を受けずに化学療法が施行されたコントロール群の奏効率を比較検討する後方視的研究である。試験群では PD-1 阻害薬投与後に化学療法が施行できるような予後良好な症例が選択される可能性があるため、傾向スコアを用いて交絡の調整を行う。

2.2.2. 検討項目の設定根拠

- ・ 主な検討項目：ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の奏効率
- ・ その他の主な検討項目：ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法の無増悪生存期間・全生存期間・有害反応発生割合

PD-1 阻害薬投与後の次治療の化学療法の有効性を主な検討項目として奏効率で、その他の主な検討項目として無増悪生存期間、全生存期間を用いて評価する。主な検討項目として奏効率を採用したのは、PD-1 阻害薬投与後の化学療法が PD-1 阻害薬の投与を受けていない化学療法と比較して抗腫瘍効果が増強されるという仮説を最も明快に、そして直接的に評価できる指標と考えたからである。同様に PD-1 阻害薬投与後の化学療法の有効性の指標として無増悪生存期間をその他の主な

検討項目の1つとして採用した。本研究は後方視的研究のため、全生存期間はPD-1阻害薬投与後の化学療法の有効性を評価する上で、最も信頼できる指標である。しかし、コントロール群では後治療にPD-1阻害薬が使用され全生存期間に影響を与える可能性があることを考慮して、その他の主な検討項目として採用することとした。また、PD-1阻害薬投与後の次治療の化学療法はPD-1阻害薬の投与を受けていない化学療法と比較して有害反応の頻度の変化を観察する事も臨床的な必要性が高いため、有害反応発生割合についても検討する。さらに、現在臨床で最も頻用されているPD-1阻害薬のバイオマーカーとして、免疫染色によるPD-L1の発現有無が挙げられ、PD-L1 Statusによって治療戦略が異なる。PD-L1 Statusが治療の有効性においてどの程度関連があるのかを検討する事は意義が深いことと考えられ、サブグループ解析として検討する。

2.2.3. 登録数設定根拠

本研究の傾向スコア解析において調整する背景因子の数は年齢、性別、喫煙歴、ECOG PS、組織型、EGFR変異/ALK転座の有無、脳転移の有無、胸部への根治的放射線照射歴の有無の計8項目である。試験群、コントロール群のうち、少ない方の人数が調整する因子数×15 あれば、傾向スコアを算出する際に用いるロジスティック回帰分析の結果が不安定にならないとされている。これより、1群あたり $8 \times 15 = 120$ 例を必要症例数とする。本観察研究では、推定精度を上げるために、これ以上の症例が集積できる場合には、可能な限り症例を集積する。

なお、過去の研究結果から[6, 10, 13]、試験群とコントロール群の奏効率はそれぞれ30%、10%程度と想定される。このとき、有意水準5% (両側)、検出力80%で必要症例数を正規近似に基づいて計算すると1群あたり62例となる。交絡を調整することを考慮に入れても症例数に過不足はないと考えられる。

2.3. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は既に実施された治療に関する情報を収集し解析する後方視的研究であり、被験者に特別な利益も不利益も発生しない。

2.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：試験群、コントロール群でそれぞれ120例を必要最低限として集積し、さらにできる限り多くの症例集積を目標とする。

登録期間：2017年11月1日～2018年5月31日

研究期間：2017年11月1日～2019年6月30日

追跡期間：本研究は後方視的研究であり、追跡期間は設定しない。全生存期間は症例報告書を記載する時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を

打ち切りとする。

解析期間：2018年6月1日～2019年6月30日

3. 本研究で用いる基準および定義

3.1. 病理診断の定義

肺癌取り扱い規約第7版、項目4の病理診断に従う。

3.2. 病期分類の定義

非小細胞肺癌の初回診断時の病期分類はTNM分類(UICC第7版)を用いる(初回診断時の病期評価が第7版で行われていない場合は、第7版を用いて再評価を行うこと)。

3.3. 有効性の評価

3.3.1. 腫瘍縮小効果の判定

腫瘍縮小効果の判定の最良総合効果は、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 日本語訳 JCOG 版を用いる。

3.3.2. ベースライン評価と測定可能病変・標的病変

ベースライン評価は、治療開始前から原則として4週間以内の画像検査を用いて行う。

治療開始前4週以内の画像評価が無い場合は、治療時より前で最も直近の画像検査を用いる。

測定可能病変のサイズは一般の臓器とリンパ節で異なることに注意すること。

登録時に認められた測定可能病変のうちサイズの大きい順に1臓器最大2個、合計で最大5個までを選択し標的病変とする。

左右のある臓器(肺、腎臓、副腎など)は、左右あわせて1臓器とする。

部位によらずすべてのリンパ節は1臓器とする。

3.3.3. 腫瘍縮小効果の判定方法

評価は治療開始日を起点とし、原則として6-12週毎に撮影された画像検査によって行う。PET-CTの使用を認める。

3.3.4. 標的病変の判定方法

RECIST ver.1.1に従う。PET-CTの使用を認める。

3.3.5. 非標的病変の判定方法

RECIST ver.1.1 に従う。PET-CT の使用を認める。

3.3.6. 新病変の出現

RECIST ver.1.1 に従う。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後再出現した場合は、新病変としない。

3.3.7. 総合効果

標的病変と非標的病変の効果、および新病変の有無により RECIST ver.1.1 に従って判定する。

3.3.8. 最良総合効果

CR > PR > SD > PD > NE の順に「良好」とし、全研究期間を通じて最も良好な総合効果を最良総合効果とする。

最良総合効果の CR、PR の判定には、4 週以上の効果持続期間による確定を必要としない。

3.3.9. 奏効率

測定可能病変を有する全治療例すなわち全登録例のうち、最良総合効果が CR 又は PR のうちいずれかである症例の割合とする。

3.3.10. 全生存期間

ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が開始された日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。症例報告書を記載する時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

3.3.11. 無増悪生存期間

治療開始日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

3.4. 安全性の評価

- ・ 有害反応は、対象の薬剤（試験群では 2 次治療の PD-1 阻害薬と 3 次治療の化学療法、コントロール群では 2 次治療の化学療法）の治療開始日を起点として、その対象の薬剤の最終投与日から 30 日以内までで、治療との因果関係がありと判断されるもののみを収集する。

- ・ 有害反応の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)、日本語訳 JCOG 版 (以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。
- ・ 有害反応の grading に際しては、それぞれ Grade 1～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。
- ・ 治療関連死の場合、原因となった有害反応を各施設の判断によって「Grade 5」とする。
- ・ 有害反応は select adverse events とし[20-22]、皮膚障害 (そう痒症、皮疹)、胃腸障害 (口腔粘膜炎、下痢、大腸炎)、内分泌障害 (甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、高血糖)、肝・胆障害 (AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加)、肺障害 (肺臓炎)、腎障害 (クレアチニン増加)、神経筋障害 (末梢神経障害、ギランバレー症候群、重症筋無力症など、ありであれば有害反応名を記載)、心臓障害 (心筋炎、心不全など、ありであれば有害反応名を記載) の有無、発症日、全コース中の最悪の Grade、治療内容 (全身性ステロイド使用の有無、その他の免疫抑制剤使用の有無)を調査する。これらの有害反応の診断は各施設の判断とする。
- ・ 有害反応発生割合は全治療例を分母とし、それぞれの有害反応の全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

4. 研究参加申込み

4.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込みに先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

4.2. 参加申し込みと必要書類提出

- 1) 本研究に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書および研究実施計画書合意書を WJOG 宛に提出する。
- 2) 参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、施設審査機関の審査に基づく、施設の研究参加承認書を WJOG に FAX またはメールにて送信する。
- 3) WJOG は施設の研究参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける。

5. 報告対象の選択

以下のすべての条件を満たすものとする。

- ・ 細胞診または組織診で非小細胞肺癌と診断されている症例。
- ・ TNM 分類第 7 版に従い、臨床病期 III 期、IV 期又は手術や放射線治療の根治的治療後に再発した症例。
- ・ 1 次治療として、細胞障害性抗癌薬が施行された症例。
- ・ 2 次治療として、
 - 1) 試験群：ニボルマブ又はペムプロリズマブが施行され、その次治療として、2015 年 12 月 1 日から 2017 年 7 月 31 日までにドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が開始された症例。
 - 2) コントロール群：2014 年 4 月 1 日から 2017 年 7 月 31 日までにドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法が開始された症例。

EGFR 変異/ALK 転座陽性症例における EGFR/ALK -TKIs の使用は治療ライン数に加えない。

再発症例は再発時からの細胞障害性抗癌薬を 1 次治療とする（術後補助化学療法としての細胞障害性抗癌薬や根治的放射線治療に併用した細胞障害性抗癌薬は 1 次治療とみなさない）。

6. 症例登録

6.1. 登録手順

「5. 報告対象の選択」に記載した条件に合致するすべての患者について、リスト形式の登録票に必要事項を入力の上、WJOG にメール添付し送信する。

6.2. 追加登録

6.1.により患者を登録した後、さらに対象症例の存在が確認された場合、当初提出したリストとは別に追加症例を記載し、WJOG に提出する。

6.3. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400 FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金、9 時～17 時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

6.4. 登録の完了

WJOG は、登録番号を記載した「登録結果通知」を施設代表医師もしくは施設連

絡責任者のいずれか指定のある者宛てに発行する。この送付をもって登録完了とする。

6.5. 保管書類

- 1) 登録票原本
- 2) 登録結果通知

6.6. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。

7. 調査項目

- 1) 患者基本情報
 - a. 生年月日/年齢 (対象の化学療法開始時)
 - b. 性別
 - c. 組織型：腺癌 or 扁平上皮癌 or 大細胞癌 or NOS (not otherwise specified) or その他 (詳細不要)、確定診断日¹
 - d. 根治的治療：手術の場合は手術日と術後再発確認日、放射線治療歴の場合は最終照射日と再発確認日
 - e. 喫煙歴：never or past or current or unknown²
 - f. 主な既往歴 (初回診断日以前)：なし or あり、ありであれば詳細
 - g. 主な合併症：なし or あり、ありであれば詳細
 - h. EGFR 変異/ALK 転座：それぞれ陽性 or 陰性 or 不明/検査未施行
 - i. PD-L1 発現：28-8 抗体 or 22C3 抗体、50%以上 or 1-49% or 0% or 不明/検査未施行
 - j. 臨床病期 (術後再発以外は初回診断時)：IIIA or IIIB or IV or 術後再発
- 2) ニボルマブ又はペムプロリズマブ治療内容 (試験群)
 - a. レジメン：ニボルマブ or ペムプロリズマブ
 - b. 開始時の ECOG PS：0 or 1 or 2 or 3 or 4 or 不明
 - c. 開始時の全身性ステロイド投与：なし or あり
 - d. 治療開始日
 - e. 投与回数
 - f. 最良総合効果 (CR or PR or SD or PD or NE)

- g. PD 確認日
 - h. 最終投与日
 - i. 治療中止理由 (複数選択可) : PD (原発巣増大 or 脳転移出現/増大 or その他の増悪 (詳細不要)) or 毒性中止 (毒性内容) or その他の理由 (詳細不要)
 - j. 有害反応 (select adverse events ³⁾)
- 3) 化学療法内容 (試験群、コントロール群)
- a. レジメン : ドセタキセル or ペメトレキセド or S-1 or ドセタキセル + ラムシルマブ
 - b. 開始時の ECOG PS : 0 or 1 or 2 or 3 or 4 or 不明
 - c. 開始時の遠隔転移部位 : なし or あり、ありであれば肺 (対側)、骨、肝、脳 (癌性髄膜炎を含む)、胸膜 (悪性胸水を含む)、副腎、その他に関してそれぞれ有無を記載 (その他の場合は詳細)
 - d. 開始時の全身性ステロイド投与 : なし or あり
 - e. 治療開始日
 - f. サイクル数
 - g. 化学療法の開始用量 : ドセタキセル、ペメトレキセドや S-1 は/m²、ラムシルマブは/kg を記載。S-1 は投与スケジュール (4 週間投与して 2 週間休薬、又は 2 週間投与して 1 週間休薬)も記載する。
 - h. 最良総合効果 (CR or PR or SD or PD or NE)
 - i. PD 確認日
 - j. 治療中止理由 (複数選択可) : PD (原発巣増大 or 脳転移出現/増大 or その他の増悪 (詳細不要)) or 毒性中止 (毒性内容) or その他の理由 (詳細不要)
 - k. 有害反応 (select adverse events ³⁾)
- 4) 生存情報 : 死亡 or 生存 (症例報告書記載時点)。死亡の場合は死亡日。症例報告書を記載する時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。
- 5) 全治療内容
- a. 1 次治療から最終治療までの治療内容 (薬剤名、治療開始日、最終投与日)
 - b. 初回の細胞障害性抗癌薬の最良総合効果 (CR or PR or SD or PD or NE) と PD 確認日
 - 1 病理診断が確定した日。
 - 2 never は生涯 100 本未満。past は生涯 100 本以上だが確定診断日より数えて過去 1 年以内に喫煙なし。current は生涯 100 本以上かつ確定診断日より数えて過去 1 年以内に喫煙あり。

3「3.4. 安全性の評価」を参照。select adverse events は皮膚障害（そう痒症、皮疹）、胃腸障害（口腔粘膜炎、下痢、大腸炎）、内分泌障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、高血糖）、肝・胆障害（AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加）、肺障害（肺臓炎）、腎障害（クレアチニン増加）、神経筋障害（末梢神経障害、ギランバレー症候群、重症筋無力症など、ありであれば有害反応名を記載）、心臓障害（心筋炎、心不全など、ありであれば有害反応名を記載）とし [20-22]、その有無、発症日、全コース中の最悪の Grade、治療内容（全身性ステロイド使用の有無、その他の免疫抑制剤使用の有無）を記載する。これらの有害反応の診断は各施設の判断とする。

注 前医からの紹介や転医などで情報がない場合は出来る限り前医や転医先に問い合わせて正確な情報を聴取する。

8. データ収集・報告

8.1. 登録番号

患者の識別には、WJOG にて登録時に付与された登録番号を用いる。

8.2. 症例報告書

施設代表医師および研究担当医師等は、症例報告書を研究実施計画書の規定に従い作成して WJOG に提出し、その写しを保管する。

8.2.1. 症例報告書の記載

- 1) 施設代表医師は、WJOG に提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 2) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師又は研究担当医師等はその理由を説明する記録を作成して WJOG に提出し、その写しを保存する。
- 3) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書のいかなる変更又は修正にも日付の記入および署名をし、重大な変更又は修正については説明を記す。また、変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。
- 4) 施設代表医師又は研究担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録を WJOG に提出し、その写しを保管する。

8.2.2. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

8.2.3. 症例報告書の回収期限

2018年5月31日まで

9. 統計的事項

統計解析の概要を示す。より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

9.1. 解析対象集団

報告対象の選択基準を満たさない症例を除外した症例を解析対象集団とする。症例の取り扱いについて判断が困難な場合には、データ固定前に研究代表者、研究事務局、統計解析責任者および WJOG データセンターが協議を行い決定する。

9.2. データの取り扱い

9.2.1. 研究実施計画書逸脱データの取扱い

研究代表者、研究事務局、統計解析責任者および WJOG データセンターが協議を行い、取扱いを決定する。

9.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値又は計算値などによるデータの補完は行わない。

9.3. 統計解析手法

有効性評価項目、安全性評価項目、患者背景など全ての項目は、9.1.で定めた解析対象集団について解析を行う。

9.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

9.3.2. 主解析と判断基準

群間比較はドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はド

セタキセルとラムシルマブの併用療法を全てまとめて、試験群とコントロール群における奏効率の比較検討を行う。奏効率の比とその 95%信頼区間を、対数線形周辺構造モデルを用いて算出する。この際、傾向スコアの算出には以下の共変量を説明変数に含むロジスティック回帰モデルを用い、傾向スコアに基づく weight には stabilized weight を用いる。

< 共変量 >

- ・ 年齢 (連続変数)
 - ・ 性別 (男/女)
 - ・ 喫煙歴 (never/past+current)
 - ・ ECOG PS (0-1/2-4)
 - ・ 組織型 (扁平上皮癌/非扁平上皮癌)
 - ・ EGFR 変異/ALK 転座(有/無)
 - ・ 脳転移 (有/無)
 - ・ 胸部への根治的放射線照射歴 (有/無)
- (年齢、ECOG PS、脳転移、胸部への根治的放射線照射歴は対象の化学療法開始時)

加えて、共変量を調整することなしに、各群における奏効率とその 95%信頼区間を算出する。

サブグループ解析として、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法のそれぞれにおいても、上記と同様の解析を行う。ただし、症例数不足のために上記の共変量を調整する解析ができなかった場合については、共変量を調整することなしに奏効率の比とその 95%信頼区間を算出する。

9.3.3. 副次的解析

無増悪生存期間

群間比較は主解析と同様に、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1 単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法を全てまとめて、試験群とコントロール群で比較を行う。無増悪生存曲線を、傾向スコアを用いた調整 Kaplan-Meier plot を用いて推定する。Weight には stabilized weight を用いる。ログランク検定により p 値を算出するが、検定の有意水準は定めない。分散には sandwich 分散を用いる。また、推定された無増悪生存曲線から無増悪生存期間中央値を算出する。

治療効果の推定値として、傾向スコアで調整した Cox の比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95%信頼区間を求める。共変量は主解析と同様とする。

サブグループ解析として、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1

単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法のそれぞれにおいても上記と同様の解析を行う。ただし、症例数不足のために上記の共変量を調整する解析ができなかった場合については、共変量の調整は行わない。

全生存期間

「無増悪生存期間」と同様の解析を行う。

有害反応発生割合

群間比較は主解析と同様に、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法を全てまとめて、試験群とコントロール群で比較を行う。全有害反応発現頻度、最悪 Grade を算出する。Fisher の正確検定により p 値を算出するが、検定の有意水準は定めない。サブグループ解析として、ドセタキセル単剤療法、ペメトレキセド単剤療法、S-1単剤療法又はドセタキセルとラムシルマブの併用療法のそれぞれにおいても上記と同様の解析を行う。

PD-L1 陽性・陰性・不明例によるサブグループ解析

奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間について、上記 、 、 と同様の解析を PD-L1 陽性・陰性・不明例による 3 つのサブグループに分けて解析を行う。

10. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月フォルタレザ改訂版)、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年 2 月 28 日一部改正)に従い本研究を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

10.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される患者識別コード、性別、生年月日等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。患者識別コードとは、施設が患者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

10.2. 同意の取得

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 5 章.第 12.1.(1).イ.(イ). (ii) の、介入がなく人体から取得された試料を用いない研究にあたるため参加施設ホームページ、WJOG ホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。

10.3. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設代表医師、施設連絡責任者、担当医）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ代表者、データセンター等と協議の上で対応する。

10.4. 施設審査機関の承認

本研究の参加に際しては、本研究実施計画書が各施設審査機関で承認されなければならない。

本研究は「人を対象とする倫理指針」の第4章第11.3.に基づき、「侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査」に該当するため、迅速審査での審議も可とする。

承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しをWJOGへ送付する。

WJOGは、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

10.5. 施設の承認の年次更新

原則として、本研究承認の更新については、各施設の定めるところに従う。年次更新承認書をWJOGへ提出する必要はない。

11. 研究の品質管理および品質保証

11.1. モニタリング

本研究でのモニタリングは入力された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。施設を訪問してのモニタリングは原則として行わない。

研究の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設の研究実施計画遵守状況を把握する。

11.2. 監査

WJOG施設監査の際、本研究を対象とすることがある。

各施設は、研究に関する記録（カルテ、画像、施設審査機関承認書類等）を直接閲覧に供するものとする。

監査の手順等は原則としてJCTN-施設訪問監査ガイドラインに従う。

11.3. データの品質管理

本研究の実施およびデータの正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 運営規程、データセンターマニュアル等に従い、本研究の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

11.4. データの品質保証

本研究の品質は、11.1.、11.2.および 11.3.で得られる情報内で、これを保証する。

11.5. データの取扱いおよび記録の保存

11.5.1. 症例報告書およびデータの取扱い

研究実施施設および WJOG は、本研究に係る文書又は記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

11.5.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG

研究の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

12. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了

12.1. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

12.2. メモランダム

プロトコール記載の変更が至急に周知するべきである場合および文言の修正等が

累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

メモランダムで周知された事項は、次回のプロトコール改訂の際に反映される。

12.3. 研究実施中止および中断

WJOG は、研究自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設代表医師に通知する。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究を終了することを指す。

また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本研究の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本研究の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本研究以外の情報に基づき、本研究の意義が否定された場合
- 4) 症例登録の遅延等により、本研究の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間及び解析期間は最終登録日を起点として、本実施計画書の記述に従う。

13. 研究終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が(常任)理事会で承認されたことをもって研究終了とする。

論文掲載による終了の場合、UMIN にその URL もしくは引用された PubMed の URL を記載する。

本研究終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

14. 研究の費用負担

14.1. 研究運営費用

本試験は WJOG 運営資金により運営される。本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

15. 利益相反 (Conflict of Interest : COI) に関する事項

本研究に関わる研究者や WJOG 臨床研究を支援する者の利益相反は以下のよう

に管理する。

1. 施設代表医師あるいは研究担当医師等参加施設での診療において、本研究に関わる者の利益相反 については、参加施設の定めるところに従う。
2. 研究代表者や研究事務局、グループ代表者、理事長、データセンター長等 本研究に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
3. この他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床研究に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に管理する。

16. 研究結果の公表と成果の帰属

16.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

16.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

16.3. 知的財産権

本研究の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、研究実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本研究の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

16.4. データの二次利用

本研究で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合、(常任)理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

16.5. データの提供

研究終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本研究データおよび帳票類を有償又は無償で提供することがある。

17. 研究計画の事前登録

本研究は、研究実施に先立ち、WJOG が事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

18. 研究実施体制

18.1. 研究運営機関

西日本がん研究機構（WJOG）が本研究を運営する。

WJOG は、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

18.2. 研究依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group
(WJOG)

理事長 中川 和彦

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号

Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405

18.3. 研究代表者

林 秀敏

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

TEL : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000

18.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

加藤 了資

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

Tel : 072-366-0221 Fax : 072-360-5000

E-mail : kato.r@med.kindai.ac.jp/kato8560@gmail.com

18.5. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

18.6. 登録および問合せ先

WJOG データセンター

〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号

Tel : 06-6633-7400 Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

データセンター責任者：中村 慎一郎

18.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

18.8. 統計解析責任者

千葉 康敬 近畿大学医学部附属病院 臨床研究センター

18.9. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院

WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

18.10. 倫理審査責任者

福岡 正博 和泉市立病院

18.11. 実施施設および施設代表医師名

別紙に記載する。

症例登録終了までの期間、毎月最新の情報が記載された一覧を WJOG より施設代表医師に報告する。

19. 文献

[1] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 373(2) (2015) 123-35.

[2] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 373(17) (2015) 1627-39.

[3] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial, Lancet 387(10027) (2016) 1540-50.

[4] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, Lancet 389(10066) (2017) 255-265.

[5] Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, et al., Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours

- (TAILOR): a randomised controlled trial, *Lancet Oncol* 14(10) (2013) 981-8.
- [6] Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al., Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA), *J Clin Oncol* 32(18) (2014) 1902-8.
- [7] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy, *J Clin Oncol* 22(9) (2004) 1589-97.
- [8] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial, *Lancet* 384(9944) (2014) 665-73.
- [9] Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, et al., A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy, *Lung Cancer* 99 (2016) 186-93.
- [10] Nishio M, Mok TSK, Nakagawa K, Yamamoto N, EAST-LC : Randomized controlled phase III trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer who had received a platinum-based treatment, *Annals of Oncol* 27 (Suppl 6) (2016) 1218PD.
- [11] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al., Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates, *J Clin Oncol* 28(19) (2010) 3167-75.
- [12] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al., Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors, *Clin Cancer Res* 21(19) (2015) 4286-93.
- [13] Schvartsman G, Peng SA, Bis G, et al., Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer, *Lung Cancer* in press (2017).
- [14] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study, *Lancet Oncol* 17(11) (2016) 1497-1508.
- [15] Kumagai T, Kimura M, Inoue T, et al., Delayed pseudoprogression of lung adenocarcinoma accompanied with interstitial lung disease during chemotherapy after nivolumab treatment, *Thorac Cancer* (2017).
- [16] Mamesaya N, Kenmotsu H, Katsumata M, et al., Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody, *Invest New Drugs* (2016).

- [17] Ribas A, Hodi FS, Callahan M, et al., Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab, *N Engl J Med* 368(14) (2013) 1365-6.
- [18] Harding JJ, Pulitzer M, Chapman PB, Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab, *N Engl J Med* 366(9) (2012) 866-8.
- [19] Johnson DB, Wallender EK, Cohen DN, et al., Severe cutaneous and neurologic toxicity in melanoma patients during vemurafenib administration following anti-PD-1 therapy, *Cancer Immunol Res* 1(6) (2013) 373-7.
- [20] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al., Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol* 33(18) (2015) 2004-12.
- [21] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al., Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study, *Lancet Oncol* 18(1) (2017) 31-41.
- [22] Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al., Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol* 34(25) (2016) 2969-79.

20. 実施計画書改訂履歴

2017年10月6日 実施計画書 常任理事会承認 (ver.1.00)