

転移性尿路上皮癌に対するペムブロリズマブ療法の臓器特異的治療効果について
の後ろ向き観察研究
-研究計画書 v1.1-

2020年12月24日

大分県立病院泌尿器科
泌尿器科 友田稔久

1. 研究の目的

転移性尿路上皮癌に対するペムブロリズマブ療法の臓器特異的治療効果を明らかにする。

2. 背景と根拠

転移性尿路上皮癌に対する薬物療法は一次治療としてはプラチナ製剤を含む化学療法が標準治療であるが、二次治療以降は長年標準治療が存在していなかった[1]。

免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブは化学療法との第3相比較試験によりプラチナ製剤を含む化学療法後の二次治療として有意な全生存期間の延長効果を示し[2]、本邦で2017年12月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮がん」に対して保険適用となった[3]。

ペムブロリズマブの有効性は示されたが、第三相試験における奏効率は21%であり[1]、効果が得られない例も多いため、治療前の効果予測が必要である。免疫チェックポイント阻害薬は免疫機構を介して効果を発揮するため、治療の反応性は腫瘍の免疫環境によるところが大きい[4]。転移巣が存在する臓器によって免疫環境は異なり[5]、転移の部位により免疫チェックポイント阻害薬を使用した際の治療効果は異なることが予想される。肝細胞癌、非小細胞肺癌、メラノーマでは転移臓器により免疫チェックポイント阻害薬の奏効率、予後が異なることが報告されているが[6][7][8]、尿路上皮癌に関する報告はない。

本研究では尿路上皮癌の転移臓器特異的なペムブロリズマブの奏効率、予後を検討し、治療効果予測及び治療選択の一助とすることが目的である。

3. 被験者の選択と予定登録数

以下をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とする。2017年12月から2020年5月までに研究者の所属施設で転移性尿路上皮癌に対して、化学療法後の二次治療（以降）としてペムブロリズマブ療法が実施された40-60例を被験者として登録する。

1) 選択基準

- A. 組織学的に尿路上皮癌が確定している。

- B. RECIST v1.1に基づく測定可能病変が認められている。
 - C. 被験者より診療情報の研究への利用につき、なんらかの同意が得られている。
- 2) 除外基準
- A. ペムブロリズマブ治療前に免疫チェックポイント阻害薬による治療歴がある。

4. 検体、データの取り扱い

被験者の診療情報等の諸情報(以下「情報」という)はすべて連結可能匿名化の上、個人識別情報とは切り離された状態で取り扱う。対応表は厳重に管理する。情報を、解析の外部委託、共同研究等を目的に、施設外に提供する場合は、対応表は提供しない。また、情報の提供を行った際には、機関の長に報告を行う。研究によって得られたデータ等も匿名化の上取り扱い、適切に管理する(公表等については以下を参照)。また、被験者の診療に影響をおよぼす等、被験者の利害に直結する情報が得られた場合には、可及的に被験者に当該情報を開示できるよう適切な対応をとるものとする。本研究に係る情報等は、その移動の記録も含め、少なくとも研究の終了報告から5年間、もしくは研究成果の公表から3年間のいずれか長い期間は適切に保管するものとする。情報等を廃棄する場合は適切な措置をとるものとする。

5. 材料と解析方法

1) 対象と材料

これまでに研究者の所属施設で転移性尿路上皮癌に対して、化学療法後の二次治療(以降)としてペムブロリズマブ療法が実施された40-60例から成る偏りのない被験者パネルを作成し、診療情報を整理する。

2) 解析方法

A. 情報の蓄積

情報は、インターネットに接続していないコンピューターを用い連結可能匿名化する。対応表は同機内に残さず、記憶媒体に保存し、施錠保管する。匿名化コードに紐付けられた情報は、ソフトウェア JMP® Pro (version 14.2.0; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いて取り扱う。

B. 統計学的手法

ソフトウェア JMP® Pro (version 14.2.0; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いて、各種解析を行う。

6. 研究期間

後向き観察研究であるため、登録期間は設けない。研究期間は、倫理委員会承認後概ね5年間とする。

7. 倫理的事項

1) 遵守する諸規則

世界医師会による「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964年ヘルシンキ、2013年フォルタレザ修正)、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する

倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日)等を遵守する。

2) 被験者の人権およびプライバシーの保護

研究に用いるすべての情報につき、連結可能匿名化を行う。対応表は厳重に管理し、施設外に持ち出さない。

3) 被験者の同意等

本研究では原則として、研究責任者所属機関で管理され、包括同意が得られている被験者の情報を用いる。このため、研究課題、情報の利用目的等の情報を研究責任者所属機関ホームページ上で公開する。また、被験者が情報の利用への同意を撤回できるよう配慮する。

共同研究機関の情報を利用する場合は、連結可能匿名化を行い、対応表を提供せずに、研究責任者所属機関に施設外提供するものとする。その際、共同研究機関の研究者は所属機関に定められた手続きに従う。情報の施設外提供を行う場合は、同様に連結可能匿名化を行い、対応表は提供しない。また、機関の長に報告を行う。

8. 研究の費用

被験者の費用負担はない。

9. 研究の承認

1) 研究責任者所属機関

本研究の実施について、九州がんセンター臨床研究審査委員会および倫理委員会の審査を受け、承認を得る。

2) 共同研究機関

連結可能匿名化された情報を施設外提供する際には、研究者は定められた手続きを行う。

10. 研究成果の発表等

研究により得られた成果は原則として学術誌等に公表する。生じた知的財産に関する権利は研究責任者等に帰属する。

11. 利益相反

本研究に係る利益相反はない。

12. 研究組織

1) 研究責任者

国立病院機構九州がんセンター 診療統括部泌尿器科 古林 伸紀

2) 施設内の研究者

大分県立病院 泌尿器科 友田 稔久

必要に応じて、施設内の研究者を加える

3) 共同研究機関の研究者

| | |
|-------------------|--------|
| 九州医療センター 泌尿器科 | 坂本 直孝 |
| 九州医療センター 腫瘍内科 | 下川 瑞穂 |
| 佐賀県医療センター好生館 泌尿器科 | 諸隈 太 |
| 福岡赤十字病院 泌尿器科 | 清島 圭二郎 |
| 宮崎県立病院 泌尿器科 | 堀 幹史 |
| 九州中央病院 泌尿器科 | 宋 裕賢 |

共同研究機関には、必要に応じて、国内外の診療施設を加える。

12. 参考文献

- [1] v. d. Masse H et al., “Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study,,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 17, pp. 3068-3077, 2000
- [2] Bellmunt J. et al., “Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 11, pp. 1015–1026, 2017.
- [3] Yuasa T et al., “Recent advances in medical therapy for metastatic urothelial cancer,,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 4, pp. 599-607.
- [4] G. Zhu et al., “Profiles of tumor-infiltrating immune cells in renal cell carcinoma and their clinical implications,” *Oncol. Lett.*, vol. 18, no. 5, pp. 5235–5242, 2019.
- [5] P. Sharma and J. P. Allison, “The future of immune checkpoint therapy,” *Science (80-.)*, vol. 348, no. 6230, pp. 56–61, 2015.
- [6] L. C. Lu et al., “Differential Organ-Specific Tumor Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma,” *Liver Cancer*, vol. 8, no. 6, pp. 480–490, 2019.
- [7] S. Schmid et al., “Organ-specific response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC),” *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 67, no. 12, pp. 1825–1832, 2018.
- [8] I. Pires da Silva et al., “Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy,” *Cancer*, 2019.