

研究計画書

特定臨床研究：未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するABCP (Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel) 療法の日本人における有効性、忍容性の検討及びMicrobiotaによるバイオマーカーの探索

Keihin area's next generation research for checkpoint inhibitor and immuno-oncology
(Kangaroo-Tail: K-TAIL) 201

第2.0版 2024年 9月 10日作成

研究代表医師： 堀池 篤

所属： 昭和大学病院腫瘍内科

目次

1.	課題名	1
2.	臨床研究の実施体制	1
3.	臨床研究の背景	1
4.	臨床研究の目的	4
5.	臨床研究の内容に関する事項	4
6.	臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準	8
7.	症例登録	11
8.	臨床研究の対象者に対する治療に関する事項	11
9.	観察・検査項目及び実施スケジュール	15
10.	有効性、安全性の評価に関する事項	20
11.	統計的な解析に関する事項	22
12.	原資料等の閲覧に関する事項	23
13.	品質管理及び品質保証に関する事項	24
14.	倫理的な配慮に関する事項	25
15.	記録（データを含む）・試料の取扱い及び保存に関する事項	26
16.	金銭の支払い及び補償に関する事項	27
17.	情報の公表	28
18.	実施期間	28
19.	被験者に対する説明及び同意	28
20.	利益相反に関する事項	29
21.	知的財産について	30
22.	個人情報等の取扱い	30
23.	研究計画書の遵守及び研究計画書の変更	30
24.	不適合の管理	30
25.	定期報告	31
26.	研究結果の発表と研究の終了	31
27.	臨床研究法等の遵守	31
28.	問い合わせ先	31
29.	引用文献	32

1. 課題名

未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する ABCP (Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel) 療法の日本人における有効性、忍容性の検討及び Microbiota によるバイオマーカーの探索

2. 臨床研究の実施体制

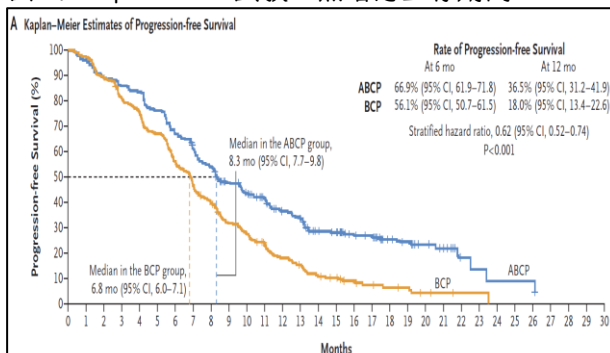
別冊「本研究実施体制」参照。

3. 臨床研究の背景

3.1 現在の進行非小細胞肺癌の標準療法

近年、進行非小細胞肺癌の薬物療法は、免疫チェックポイント阻害薬の登場により、大きな転換期を迎え、がん免疫療法がその中心を担うようになった。未治療 PD-L1 陽性腫瘍細胞 50%以上の進行非小細胞肺癌を対象とした2つの第 III 相試験(KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 試験)にて、抗 PD-1 抗体である Pembrolizumab は、プラチナ併用療法に比べ有意に無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)の延長を示し^{1,2}、Pembrolizumab は未治療 PD-L1 陽性腫瘍細胞 50%以上の進行非小細胞肺癌の一次治療薬として使用されている。また、抗 PD-L1 抗体である Atezolizumab も 2019 年の欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) にて、化学療法未治療進行非小細胞肺癌を対象とした Atezolizumab とプラチナ併用療法を比較する IMpower110 試験の結果が報告され、Atezolizumab は、腫瘍細胞ないし腫瘍細胞浸潤免疫細胞での PD-L1 高発現症例にて有意に PFS、OS を延長すること示されている。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬単剤で奏効を認めるのは一部の症例に限られていることから、様々な免疫複合療法が検証されている。Pembrolizumab は、未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした KEYNOTE-189 試験、未治療進行扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした KEYNOTE-407 試験にて、プラチナ併用療法へ Pembrolizumab の上乘せにより有意に PFS、OS を延長することが報告されている。Atezolizumab も化学療法未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした IMpower150 試験にて、Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab 療法に比べ、Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab+Atezolizumab 療法 (ABCP 療法) は PFS、OS を有意に延長することが報告され(図 1)^{3,4}、ABCP 療法は化学療法未治療非扁平上皮非小細胞肺癌の 1 次治療として使用されるようになった。

図 1. IMpower150 試験の無増悪生存期間



3.2 ABCP療法について

現在、ABCP 療法は日本肺癌学会策定の肺癌診療ガイドラインにおいても、未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌の標準治療の一つとして推奨されているが、IMpower150 試験の B 群 (ABCP 療法群) に割り付けられた 400 例のうち、日本人症例は 37 例に留まり、PMDA 審査報告書内に日本人症例での安全性情報は報告されているものの有効性情報はそのうちの 32 例の全生存期間のみしか報告されていない (表 1、2)。また、いずれも化学療法未治療非扁平上皮非小細胞肺癌の 1 次治療の標準療法である ABCP 療法と Pembrolizumab 単剤療法、Pembrolizumab+プラチナ併用療法の有効性を選別するバイオマーカーは現状ではない。IMpower150 試験では、Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab 療法

と Carboplatin+Paclitaxel+Atezolizumab 療法の比較も検討されたが、OS に有意差を認めず、Atezolizumab と化学療法、抗 VEGF モノクローナル抗体である Bevacizumab の併用により強い相乗効果をもたらしている可能性が示唆される。VEGF はがんの進行と共に増殖してくる制御性 T 細胞等の免疫抑制細胞の維持に関わると考えられることから、抗 VEGF 効果をもつ分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬との併用は免疫学的相乗効果をもたらすことが期待されている。ABCP 療法は、進行非小細胞肺癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬と化学療法、抗 VEGF 薬との併用で有用性が証明され、臨床導入された唯一の治療法である。

表 1. IMpower150 試験日本人患者集団における全生存期間の中間解析結果 (ITT-WT 集団)

	B 群	C 群
例数	32	14
イベント数 (%)	19 (59.4)	6 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.8 [14.1, 24.2]	NE [13.2, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	1.311 [0.498, 3.446]	
p 値 (両側) *2	0.5823	

*1: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 性別 (男性、女性)、肝転移 (あり、なし) 及び PD-L1 発現 (TC 3 又は IC 2/3、TC 0/1/2 かつ IC 0/1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

表 2. IMpower150 試験日本人患者集団における安全性の概要

	例数 (%)					
	日本人患者			外国人患者		
	A 群 32 例	B 群 36 例	C 群 24 例	A 群 368 例	B 群 357 例	C 群 370 例
全有害事象	32 (100.0)	36 (100.0)	24 (100.0)	359 (97.6)	350 (98.0)	366 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	25 (78.1)	32 (88.9)	23 (95.8)	215 (58.4)	242 (67.8)	228 (61.6)
死亡に至った有害事象	0	2 (5.6)	0	10 (2.7)	22 (6.2)	21 (5.7)
重篤な有害事象	12 (37.5)	15 (41.7)	2 (8.3)	145 (39.4)	159 (44.5)	133 (35.9)
投与中止に至った有害事象						
本薬	7 (21.9)	6 (16.7)	—	27 (7.3)	53 (14.8)	—
CBDCA、PTX 又は BV	7 (21.9)	17 (47.2)	5 (20.8)	29 (7.9)	107 (30.0)	93 (25.1)
休業に至った有害事象						
本薬	12 (37.5)	24 (66.7)	—	152 (41.3)	164 (45.9)	—
CBDCA、PTX 又は BV	7 (21.9)	23 (63.9)	13 (54.2)	100 (27.2)	181 (50.7)	139 (37.6)
減量に至った有害事象*						
CBDCA 又は PTX	10 (31.3)	14 (38.9)	9 (37.5)	55 (14.9)	81 (22.7)	65 (17.6)

—: 該当無し、*: 本薬及び BV の減量基準は設定されなかった。

IMpower150 試験と Atezolizumab の二次療法の第 III 相試験である OAK 試験⁵の有害事象を比較すると ABCP 療法の免疫関連有害事象の中で最も頻度が多い有害事象の一つである甲状腺機能障害を含む内分泌機能障害が明らかに多いことが分かった。Bevacizumab による内分泌機能障害はまれであることより、irAE の増加は Bevacizumab が Atezolizumab による免疫システムの修飾に何らかの作用を及ぼした可能性がある。すなわち、Bevacizumab が免疫抑制系システムを解除し、より強力に Atezolizumab の作用が増強されている可能性が示唆される。よって、ABCP 療法では、化学療法の併用効果だけでなく、Bevacizumab の併用により長期生存者を示す kangaroo-tail を押し上げる効果を示している可能性が考えられる。しかしながら、Bevacizumab の併用による免疫反応に対する併用効果については in vitro、in vivo の基礎的なデータはあるものの臨床的には明らかではない^{6,7}。

3.3 免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカー

免疫チェックポイント阻害剤単剤の有効性のバイオマーカーとしては、腫瘍細胞においては、PD-L1 の発現や腫瘍の遺伝子変異の多寡 (Tumor Mutation Burden: TMB)、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) との関連が報告されている。また、腫瘍微小環境における免疫担当細胞 (CD8+T、Treg、M1、M2 等) と免疫チェックポイント阻害剤の有効性との関連も報告されている。しかしながら、PD-L1 の発現には腫瘍内、腫瘍間に heterogeneity があることや、PD-L1 の発現自体が transient

で免疫応答により変化するという経時的、空間的変化があると言われており、バイオマーカーとしての限界が指摘されている。Microbiotaは、宿主の環境因子として、がん、肥満、糖尿病、動脈硬化症、炎症性腸疾患などの疾患の発症と密接な関係があることが知られているが⁸⁻¹⁰、最近、Microbiotaの多様性が免疫チェックポイント阻害剤の治療効果に強く関与していることが複数のグループから報告されており^{4,11,12}、免疫チェックポイント阻害剤の新たなバイオマーカーとして注目されている。また、Microbiotaは多種多様な疾患との関連が報告されているが、健常人では地域により腸内細菌叢の菌種組成が異なり、日本人症例での免疫チェックポイント阻害剤の治療効果とMicrobiotaとの関連についての検証は十分ではない。更に免疫チェックポイント阻害剤と化学療法、抗VEGF抗体併用時の治療効果とMicrobiotaとの関連についても報告されていない。

昭和大学では、各種疾患とMicrobiotaの関連を研究するため独自のデータベースを構築（昭和大学Uバンク）し、既に複数の研究成果を報告している^{13,14}。腎臓癌、尿路上皮癌に対する転移の有無別での腸内細菌叢の比較をしたところ *Pepto-streptococcaceae* を多く有する患者は有意差を持って転移が少ないこと（図2）、抗PD-1抗体投与症例に対する奏効率による腸内細菌叢を比較したところ、PR（partial response）、SD（stable disease）の症例とPD（progressive disease）の症例で腸内細菌叢に違いがあることがわかった（図3）。また、次世代シーケンサーやフローサイトメータを用いた解析技術を有し更に細菌叢の解析においては免疫データとの関連を機械学習のベイズ理論（Naive Bayes 分類機）に1個抜き交差検証（Leave one out）を併用することで比較的少数例でも精度の高い重要な細菌叢の選択を可能とし重要でない特徴量の影響を受けにくいなどの利点を活かし、従来の統計解析や機械学習による解析の欠点を克服した手法を用いる予定である（図4）。

また、最近になり、IMpower150試験の事後解析において、治療開始前後でのプロトンポンプ阻害薬(PPI)使用例では、ABCP療法の有効性が減弱していたと報告されている¹⁵。我々も抗PD-1抗体単剤療法を受けた非小細胞肺癌症例を抗PD-1抗体単剤療法開始前後のPPI、抗生剤使用の有無で後方視的に解析したところ、PPI、抗生剤使用例の予後が不良であったことを報告している¹⁶。PPI、抗生剤の使用で腸内細菌叢が改変されることは知られており、腸内細菌叢が免疫チェックポイント阻害剤の有効性との関連性を示唆するものと考えられる。

図2. 腎臓癌、尿路上皮癌における腸内細菌叢解析

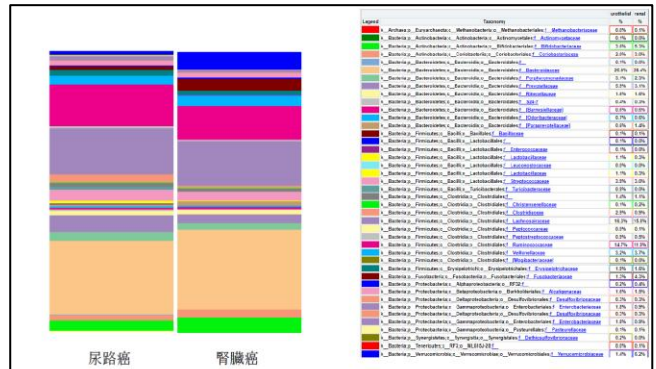


図3. 免疫チェックポイント阻害剤奏効率による細菌叢構成

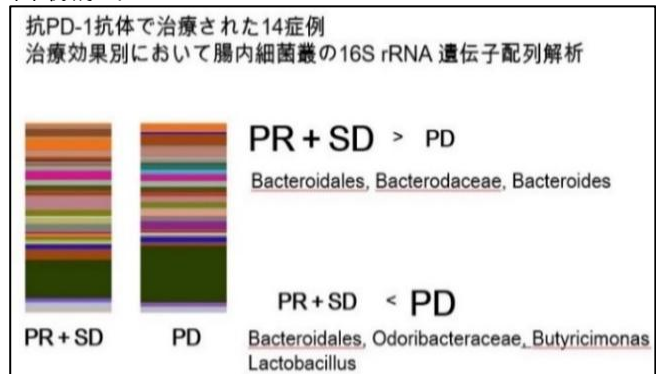
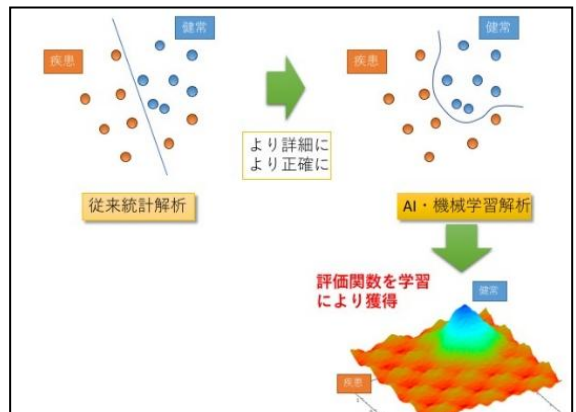


図4. AIを用いた機械学習



以上より、日本人症例での ABCP 療法の有効性、安全性を前向きに検討するとともに、Bevacizumab の免疫反応に対する効果は Microbiota によって規定されているか否かを前向き試験として探索的に検討する研究を計画した。本試験では、同時に治療前後の末梢血単核球の免疫担当細胞、各種遺伝子変異、PD-L1 の発現と Microbiota を分析し、また、RNA-seq を用いて免疫微小環境の影響因子を検討することで、Microbiota が ABCP 療法のバイオマーカーとしてなりうる可能性を示すことを目的として実施する。

4. 臨床研究の目的

未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する ABCP (Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel) 療法の日本人での忍容性、有効性の検討し、Microbiota によるバイオマーカーの探索を行う。

5. 臨床研究の内容に関する事項

5.1 主要評価項目及び副次評価項目

5.1.1 主要評価項目

6か月無増悪生存率

5.1.2 副次評価項目

- ・ 奏効率
- ・ 無増悪生存期間
- ・ 全生存期間
- ・ 有害事象発生割合
- ・ 6か月無増悪生存率、奏効率、無増悪生存期間と Microbiota の関係性の解析

5.1.3 探索的評価項目

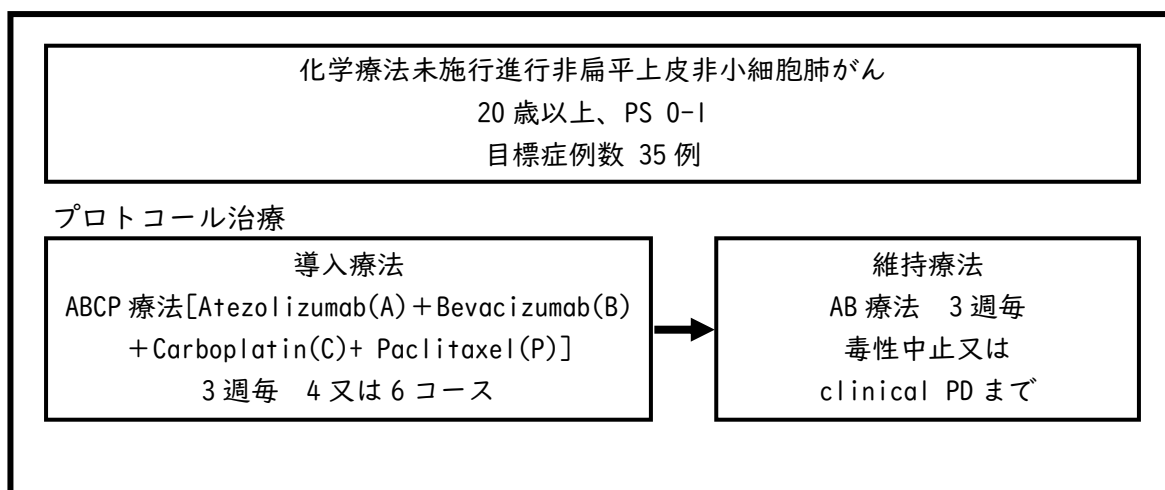
免疫担当細胞、腫瘍の MSI、各種遺伝子変異、PD-L1、プロトンポンプ阻害薬、抗生剤の使用歴（治療開始前後3週間）と Microbiota、臨床効果との関連の探索的解析

5.2 臨床研究のデザイン及びアウトライン

5.2.1 臨床研究のデザイン

第2相単群試験

5.2.2 臨床研究のフロー/アウトライン



<p>主要評価項目</p> <p>6か月無増悪生存率</p>	<p>副次的評価項目</p> <p>奏効率 無増悪生存期間 全生存期間 有害事象発生割合 6か月無増悪生存率、奏効率、無増悪生存期間とMicrobiotaの関係性の解析</p>
<p>探索的評価項目</p> <p>免疫担当細胞、腫瘍のMSI、各種遺伝子変異、PD-L1、プロトンポンプ阻害薬、抗生剤の使用歴（治療開始前後3週間）とMicrobiota、臨床効果との関連の探索的解析</p>	

5.3 本研究に用いる医薬品・医療機器等

本研究に用いる医薬品は下記の通りである。各薬剤の詳細および取扱いに関しては、最新の添付文書を参照すること。実施医療機関において市販品を入手し、最新の添付文書を参照に使用し、管理等を適切に行う。

5.3.1 試験薬1

テセントリク点滴静注 1200mg

5.3.1.1 成分/構成要素

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mg

剤形：注射剤（バイアル）

性状：澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液

pH：5.5～6.1

浸透圧比：0.45～0.80

5.3.1.2 薬理作用

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

5.3.1.3 効能/機能

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

5.3.2 試験薬2

ベバシズマブ（遺伝子組換え）100mg、400mg

5.3.2.1 成分/構成要素

ベバシズマブ（遺伝子組換え）100mg、400mg

剤形：注射剤（バイアル）

性状：澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液

pH：5.9～6.3

浸透圧比約：1（日局生理食塩液に対する比）

ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1] 100mg、400mg

剤形：注射剤（バイアル）

性状：澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液剤

pH： 5.2～5.8

浸透圧：296～362 mOsm/kg

ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続2] 100mg、400mg

剤形：注射剤（バイアル）

性状：無色～淡黄色の液

pH： 5.9～6.5

浸透圧比約：1（日局生理食塩液に対する比）

5.3.2.2 薬理作用

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に参与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。

5.3.2.2.1. 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COL0205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87 MG）、卵巣癌（SKOV-3）、前立腺癌（DUI45）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌（HM 7）、前立腺癌（DUI45）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した。

5.3.2.2.2. 作用機序

ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

5.3.2.3 効能/機能

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫

5.3.3 試験薬3

カルボプラチン点滴静注 50mg, 150mg, 450mg

5.3.3.1 成分/構成要素

カルボプラチン 50mg, 150mg, 450mg

剤形：注射剤（バイアル）

性状：無色澄明～微黄色澄明の液

pH： 5.5～6.5

浸透圧比：約0.1

5.3.3.2 薬理作用

プラチナ系抗がん薬。DNAと共有結合することによりDNA合成を阻害し、これに続いてアポトーシスが引き起こされることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

5.3.3.3 効能/機能

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

5.3.4 試験薬4

パクリタキセル注射液（タキソール等） 30mg, 100mg

5.3.4.1 成分/構成要素

パクリタキセル 30mg, 100mg

剤形:注射液（バイアル）

性状:無色～微黄色澄明の粘稠性の油液

pH: 4.3～6.3

浸透圧比:約4（本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）、約3（本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）

5.3.4.2 薬理作用

5.3.4.2.1. 抗腫瘍作用

マウス可移植性ヒト卵巣癌（A2780）、非小細胞肺癌（LX-1, L2987, H2981）、乳癌（MCF-7, MX-1）、胃癌（MKN-1, MKN-45, MKN-74, St-4）、子宮体癌（EC-1-JCK）に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。in vitroの試験で、シスプラチン（CDDP）感受性ヒト卵巣癌培養細胞KFIとそのCDDP耐性株KFrBに対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている。また、CDDP耐性株（A2780卵巣癌）での検討において、パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

5.3.4.2.2. 作用機序

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、パクリタキセル処理培養癌細胞（HeLa細胞）を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

5.3.4.3 効能/機能

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

5.4 臨床研究全体の中断・中止基準

以下の事項に該当する場合は、研究責任医師は研究を中断する。

- 1) 本研究に用いる医薬品の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
- 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき
- 3) 認定臨床研究審査委員会等により、実施研究計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき
- 4) 認定臨床研究審査委員会の判断又は実施医療機関の管理者が研究の中止を指示した場合
- 5) 臨床研究法、施行規則又は本研究計画書に重大な又は継続的な違反が生じた場合

なお、本研究を中止する場合は、中止の日から10日以内に、その旨を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣にも報告する。また、研究を中止しない場合であっても、上記に該

当し研究を中断する場合には、速やかに認定臨床研究倫理委員会へ報告を行う。

5.5 医薬品等の管理の手順

本研究に用いる医薬品は、通常診療と同等なため、実施医療機関の通常診療の手順に従い管理する。

5.6 症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容

本研究においては、以下の文書などを原資料(原データ)とする。

- 1) 被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録
 - 2) 診療記録等症例報告書作成の基となった記録。なお、電子カルテに格納されたデータも原資料とみなす。
 - 3) 本研究に関連する臨床研究法上必要な試験に係る文書又は記録
- 症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す項目は症例報告書の記載をもって原資料(原データ)とする。ただし、診療記録等に記載のある場合は、当該診療記録等を原資料(原データ)とみなす。
- ① 併用薬・併用療法の目的
 - ② 有害事象の程度、転帰(追跡調査時の結果を含む)、重篤度、本研究との因果関係の判定及び判定根拠
 - ③ 被験者の中止の日付・時期、中止の理由
 - ④ 研究責任医師又は研究分担医師のコメント

6. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準

6.1 対象患者（疾患）

化学療法未施行かつ根治的放射線治療が不可能な III 期、IV 期又は術後再発の進行・再発非扁平上皮非小細胞肺癌患者。ドライバー遺伝子変異^{*1}陽性判明例においては、少なくとも1ライン以上のキナーゼ阻害剤による治療が終了後。

*1 ドライバー遺伝子変異とは、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF (V600E) 変異といった標準治療として確立した特異的なキナーゼ阻害剤が現存するものを指す。

6.2 選択基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 病理組織学検査にて非扁平上皮非小細胞肺癌と診断された症例。非小細胞混合組織像（扁平上皮及び非扁平上皮）が得られた腫瘍を伴う患者については50%以上の組織学的要素が非扁平上皮である場合、適格である。
- 2) EGFR 遺伝子変異検査の結果が判明している^{*2}。
*2 ALK 遺伝子検査、ROS1 遺伝子検査、BRAF(V600E) 変異検査、PD-L1 検査（抗22C3抗体）については必須ではないが、日常診療に準じてできる限り行っておくことが望ましい。
- 3) 根治照射不能 III 期および IV 期または術後再発の患者。
- 4) 前治療について以下の条件を満たす。
(ア) 根治的放射線照射不能 III 期、または IV 期
① EGFR 遺伝子変異陰性で、以下の条件を満たす。
全身化学療法の既往がない。

② ドライバー遺伝子変異 (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*) 陽性判明例で、以下の条件を満たす。

Ⅰ次治療としてキナーゼ阻害剤による治療が終了している。

(イ) 術後再発

① *EGFR* 遺伝子変異陰性で、以下の条件を満たす。

術前後補助化学療法の既往がない。または、術前後補助化学療法が実施された後に再発した場合、最終投与日から 24 週 (168 日) 以上経過している。

② ドライバー遺伝子変異 (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*) 陽性判明例で、①に加え、以下の条件を満たす。

術後再発後のⅠ次治療としてキナーゼ阻害剤による治療が終了している。

5) RECIST version 1.1 にて測定可能病変を 1 つでも有する患者。

6) 大血管浸潤や気管・気管支への腫瘍の直接露透、明らかな腫瘍の壊死空洞化などの Bevacizumab による咯血リスク因子がない患者。

7) 上大静脈症候群がない。

8) 脊髄圧迫症状がない。

9) 画像上、明らかな深部静脈血栓や動脈血栓が存在しない。

10) 症候性の脳転移がない。

11) ECOG Performance status が 0-1 の患者

12) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

13) 原発巣に対する根治的放射線治療の既往がない。ただし、緩和治療を目的とした遠隔転移に対する放射線照射、術前放射線照射は許容する。

14) 登録時に、以下の先行治療又は処置終了からの期間が経過している。

(ア) 手術 (試験開胸・審査開胸・転移性脳腫瘍の切除を含む) 4 週間
胸腔鏡による胸膜生検、審査胸腔鏡 2 週間

(イ) 転移巣に対する姑息的放射線治療 2 週間
(脳転移巣に対する γ ナイフ・定位照射は 1 週間)

(ウ) 癌性胸膜炎に対する胸腔ドレナージ療法 2 週間

(エ) 切開を伴う生検、外傷に対する処置 (創傷未治療患者は除く) 2 週間

(オ) 輸血、造血因子製剤の投与 1 週間

15) 以下に示す、主要臓器 (骨髄、肝、腎、肺等) 機能が十分に保たれている症例
登録前 28 日以内の最新の検査値が以下のすべての条件を満たす。

(ア) 白血球数 $\geq 3,000 /\text{mm}^3$ もしくは 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$

(イ) 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$

(ウ) AST (GOT) \leq 施設基準値上限 3 倍^{*3}

(エ) ALT (GPT) \leq 施設基準値上限 3 倍^{*3}

(オ) 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

(カ) クレアチニン (Cr) $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

(キ) SpO₂ $\geq 90\%$

(ク) PT (INR) ≤ 1.5

(ケ) APTT \leq 施設基準値上限

(コ) 尿蛋白 $< 2(+)$

*3 肝転移が確認されている患者では AST 及び ALT 200 IU/L

- 16) 3ヶ月以上の生存が見込める症例
- 17) 患者本人より文書による同意(Informed consent)が得られた症例

6.3 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 活動性の重複がん^{*4}を有する

※4 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が2年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする。

- 2) 喀血(目安としては1回当たり2.5cc程度以上の呼吸器からの出血)又は以下の血痰の既往・合併を有する患者。
 - (ア) 継続的に(1週間以上)発現する血痰。
 - (イ) 内服止血剤の継続的な投与歴が1ヶ月以内にある、あるいは、継続的な投与を要する血痰。
 - (ウ) 注射止血剤の投与歴がある、あるいは投与を要する血痰。
- 3) 出血傾向(凝固障害)が認められる。
- 4) 抗血栓剤(低用量アスピリンを除く)の投与を行ってから10日以内、又は試験期間中に投与が必要な患者。
- 5) ドレナージなどの外科的処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する患者。
- 6) 活動性のB型肝炎、活動性のC型肝炎を有する患者(HBs抗原陽性であっても、ウイルス量が感度以下で、活動性の肝炎でなければ、適格とする)。
- 7) 胸部レントゲン写真で明らかな間質性肺疾患がある。
- 8) 自己免疫疾患を合併している、もしくはステロイド療法を必要とした自己免疫疾患の既往がある患者^{*5}。

※5 ただし、自己免疫関連の甲状腺機能低下症で安定用量の甲状腺補充ホルモンを使用している患者は、本試験に適格と認められる。コントロールされたI型糖尿病で安定用量のインスリンの投与を受けている患者は、本試験に適格とする。湿疹、乾癬、慢性単純性苔癬又は尋常性白斑で皮膚科学的症状のみを呈する患者(たとえば乾癬性関節炎の患者は除く)は、以下の条件を満たした場合、適格とする:発疹は体表面積(BSAの10%未満であること、低力価の外用ステロイド薬のみを要すること、過去12ヶ月以内に基礎症状の急性増悪がなかったこと

- 9) 自己免疫疾患以外で、プレドニゾン換算で10mg/日より高用量のステロイド剤の継続的な全身投与内服または静脈内投与を要する患者、および免疫抑制剤を使用中の患者^{*6}。

※6 ただし、副腎不全などで、補充療法としてプレドニゾン換算で10mg/日以下に相当するステロイド内服中の患者は許容する。COPDに対するプレドニゾン換算で10mg/日以下の急性ステロイド投与、起立性低血圧患者に対する鉍質コルチコイドも許容する。

- 10) 1年以内の脳血管障害。継続する脳虚血発作を有する患者。
- 11) 症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、登録前1年以内の心筋梗塞の既往がある患者。
- 12) 心電図で臨床的に重篤な不整脈がある(完全左脚ブロック、III度の房室ブロック、II度の房室ブロック)。
- 13) 消化管穿孔、瘻孔、憩室炎の合併、あるいはその1年以内の既往がある患者。
- 14) 未治療の、骨折(骨粗鬆症に伴う圧迫骨折は除く)又は高度の創傷がある患者。

- 15) コントロール不能な消化性潰瘍がある患者。
- 16) 標準的薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧（複数日で観察された収縮期血圧 150 mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上と定義する）がある患者。
- 17) Carboplatin、Paclitaxel、Atezolizumab、Bevacizumab の成分・添加物に過敏症の既往歴のある患者。
- 18) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない患者。
- 19) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される患者。
- 20) その他、試験責任医師等が不相当と判断した患者。

7. 症例登録

7.1 登録手順

研究責任（分担）医師等は、対象となる被験者に対し本試験についての説明を行い、文書同意を取得する。研究責任（分担）医師または協力者は、被験者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した後、電子的登録システムによる登録を行う。電子的登録システム上で適格であることが再確認された後、被験者は登録される。研究責任（分担）医師または協力者は、電子的登録システムにて登録番号を確認する。

7.2 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから消されることはない）。
- 2) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに試験事務局まで連絡する。
- 3) 原則として登録日から 14 日以内（同一曜日は可）に安全性を確認した上でプロトコール治療を開始する。

7.3 登録終了

本試験で予定した登録数の達成が見込まれる場合（目安として残り5例未満となった場合）、研究代表者は各施設研究責任医師にその旨を伝える。その際に患者登録の注意点（予定登録数に達した以降は、参加施設では新規患者への説明は行わない）について説明する。原則として予定登録数が登録された日の翌週の金曜日17時に本試験の登録を終了する。

8. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

8.1 治療内容

8.1.1 導入療法

Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel 3週毎、4又は6コース

表 3. 導入療法で使用する薬剤、投与量、投与方法、投与日

薬剤	投与量	投与方法	投与日
アテゾリズマブ	1200 mg	div	day 1
ベバシズマブ	15 mg/kg	div	day 1
カルボプラチン	AUC 6	div	day 1
パクリタキセル	175 mg/m ²	div	day 1

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する

8.1.2 維持療法

Atezolizumab+Bevacizumab 3週毎、毒性中止または clinical PD まで

表 4. 維持療法で使用する薬剤、投与量、投与方法、投与日

薬剤	投与量	投与方法	投与日
アテゾリズマブ	1200 mg	div	day 1
ベバシズマブ	15 mg/kg	div	day 1

8.1.3 投与量の計算

- 1) 登録時の身長、体重を用いる。担当医が必要と考える場合を除き、原則として再計算は行わない。
- 2) カルボプラチンの投与量の計算
 - (ア) カルバート式をもとに算出する。
 - (イ) カルボプラチンの投与量(mg/body)=AUC 目標値 × (クレアチニクリアランス+25)
 - (ウ) クレアチニクリアランス(CCr)は Cockcroft-Gault 式 $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$ を用い(女性の場合 ×0.85)、クレアチニン補正は行わない。クレアチニクリアランス推定値が 125mL/min を超える場合は、125mL/min を上限とする。

8.1.4 各薬剤の投与方法、前投薬

各薬剤の添付文書、適正使用ガイドを参照し、参加施設の実臨床での運用で適切に実施する。

8.2 プロトコール治療中止基準

研究責任(分担)医師は何らかの理由で研究の参加・継続が不可能と判断した場合には、研究を中止し、中止の日付・時期、中止の理由、経過を症例報告書に記録する。個々の症例に対する中止基準を以下に示す。

- 1) プロトコール治療による臨床的利益が消失したと判断した場合
- 2) 8.3 各コース投与基準と治療変更基準内に記載の各薬剤の投与中止に該当する場合
- 3) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
- 4) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 5) プロトコール治療中に死亡した場合
- 6) プロトコール治療期間中に不適格が判明し、プロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
- 7) プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院によりプロトコール治療を継続できないと判断した場合
- 8) 研究全体が中止された場合
- 9) その他の理由により、医師が当該被験者の研究参加を中止することが適当と判断した場合

8.3 各コース投与基準と治療変更基準

2コース目以降の開始日は+7日まで許容する。2コース目以降は、コース投与前3日以内に、以下の基準を満たすことを確認後に当該コースを開始する。アテゾリズマブ、ベバシズマブの投与基準はそれぞれ独立し、アテゾリズマブないしベバシズマブが投与基準を満たさなくとも他の薬剤が投与基準を満たす場合は、投与基準を満たした薬剤のみを投与する。

カルボプラチン、パクリタキセルは、次サイクル投与予定日から21日まで休薬可能である。21日を越えて休薬が必要な場合にはカルボプラチン、パクリタキセルの投与を中止する。

アテゾリズマブ、ベバシズマブは最終投与から106日まで休薬可能である。106日を越えて休薬が必要な場合にはアテゾリズマブ、ベバシズマブ該当の薬剤の投与を中止する。

カルボプラチン、パクリタキセルは、前コースの毒性が減量基準に抵触した場合、8.3.2各コース減量基準に従い、カルボプラチン、パクリタキセルの用量を減量する。アテゾリズマブ、ベバシズマブは減量しない。

8.3.1 各コース投与基準

各コース開始前3日以内の最新の検査値が以下のすべての条件を満たす。

8.3.1.1 カルボプラチン、パクリタキセル投与基準

- 1) PS(ECOG) 0-1
- 2) 体温(腋窩温) $\leq 38.0^{\circ}\text{C}$
- 3) 白血球数 $\geq 3,000 /\text{mm}^3$ もしくは 好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
- 4) 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$
- 5) AST (GOT) \leq 施設基準値上限 3 倍*7
- 6) ALT (GPT) \leq 施設基準値上限 3 倍*7
- 7) 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 8) クレアチニン(Cr) $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 9) SpO2 $\geq 90\%$
- 10) 疲労 \leq Grade 2

*7 肝転移が確認されている患者では AST 及び ALT 200 IU/L

- 上記以外に担当医師が中止を必要と判断した場合は投与を中止できる。(症例報告書に理由を明記すること)
- カルボプラチン、パクリタキセルは、次サイクル投与予定日から21日まで休薬可能である。21日を越えて休薬が必要な場合にはカルボプラチン、パクリタキセルの投与を中止する。
- カルボプラチン、パクリタキセルは、前コースの有害事象が減量基準に抵触した場合、8.3.2各コース減量基準に従い、カルボプラチン、パクリタキセルの用量を減量する。
- カルボプラチン、パクリタキセルは、レベル-2に減量後、更に減量基準に抵触した場合には、カルボプラチン、パクリタキセルの投与を中止する。

8.3.1.2 アテゾリズマブ投与基準

- 1) PS(ECOG) 0-2
 - 2) 免疫関連有害事象 \leq Grade 2
- 上記以外に担当医師が中止を必要と判断した場合は投与を中止できる。(症例報告書に理由を明記すること)
 - カルボプラチン、パクリタキセル併用時は同日に投与する。
 - カルボプラチン、パクリタキセル投与延期時はアテゾリズマブの投与も延期する。
 - アテゾリズマブの減量規定はない。
 - アテゾリズマブは最終投与から106日まで休薬可能である。106日を越えて休薬が必要な場合にはアテゾリズマブの投与を中止する。

8.3.1.3 ベバシズマブ投与基準

- 1) PS(ECOG) 0-2
- 2) 蛋白尿 \leq Grade 1

- 3) 血栓塞栓症 \cong Grade 1
- 4) 出血 \cong Grade 1
- 5) 高血圧 収縮期血圧 150mmHg 以下（十分な降圧薬治療下）
 - 上記以外に担当医師が中止を必要と判断した場合は投与を中止できる。（症例報告書に理由を明記すること）
 - カルボプラチン、パクリタキセル併用時は同日に投与する。
 - カルボプラチン、パクリタキセル投与延期時はベバシズマブの投与も延期する。
 - ベバシズマブの減量規定はない。
 - ベバシズマブは最終投与から106日まで休薬可能である。106日を越えて休薬が必要な場合にはベバシズマブの投与を中止する。

8.3.2 各コース減量基準

8.3.2.1 カルボプラチン、パクリタキセルの用量レベル

表5. カルボプラチン、パクリタキセルの用量レベル

用量レベル	カルボプラチン	パクリタキセル
レベル0（全量）	AUC 6	175 mg/m ²
レベル-1	AUC 5	150 mg/m ²
レベル-2	AUC 4	125 mg/m ²

前コースで8.3.2.2に示すいずれかの毒性がみられた場合、カルボプラチン、パクリタキセルの用量レベルをともに1レベル減量する。

8.3.2.2 カルボプラチン、パクリタキセル減量基準

- 1) 白血球減少 \cong Grade 4
- 2) 発熱性好中球減少症 \cong Grade 3
- 3) 血小板減少 $< 25,000 /\text{mm}^3$
- 4) 非血液毒性*8 \cong Grade 3

*8 食欲不振、悪心、嘔吐、低ナトリウム血症、便秘、高血糖、およびカルボプラチン、パクリタキセルとの因果関係がない有害事象は除く。

8.4 併用療法および支持療法

8.4.1 規定とする併用療法・支持療法

本試験において特に規定する併用療法・支持療法はない。

8.4.2. 推奨する併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨されるが、行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

- 1) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法
「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、検査と支持療法を行うことを推奨する。
- 2) 悪心・嘔吐
必要に応じて制吐剤（5HT3 受容体拮抗剤、NK1 受容体拮抗剤、メトクロプラミド、ドンペリドン、ステロイドなど）を用いる。
- 3) 貧血
Grade 3 以上の場合、赤血球輸血を考慮する。

- 4) 血小板減少
Grade 3 以上の場合、出血症状を認める場合、血小板輸血を考慮する。
- 5) G-CSF 製剤
保険適用に従って投与する。二次予防的投与は許容する。
- 6) 抗菌剤
一般社団法人日本感染症学会、公益社団法人日本化学療法学会策定の感染症治療ガイドラインに準拠し、適切に投与する。

8.4.3 許容される併用療法・支持療法

- 1) デノスマブ、ビスホスホネート系薬剤などの骨吸収抑制薬
- 2) 合併症に対する治療薬
- 3) モルヒネなどの症状緩和を目的とした治療薬
- 4) 胸部以外の姑息的放射線療法
- 5) 不活化インフルエンザワクチン
- 6) 慢性閉塞性肺疾患に対するステロイド薬（経口プレドニゾン換算で 10 mg 以下）
- 7) 鉍質コルチコイド（フルドロコルチゾン等）
- 8) 副腎皮質機能不全の被験者に対する低用量ステロイド

8.4.4 許容されない併用療法・支持療法

がん治療を目的とする併用療法は本研究の治療薬投与期間中は全て禁止する。

8.5 後治療

原則としてプロトコル治療を終了した後は、原疾患の悪化を確認するまでは、原疾患に対する治療は実施しない。ただし、患者の希望および利益を優先する場合にはこの限りではない。後治療を行う場合、その治療内容については規定しない。

9. 観察・検査項目及び実施スケジュール

表 6. 観察・検査項目及び実施スケジュール

	登録前 28 日以内	1 日目	22 日目	23 日目以降	投与中止時
被験者背景	●				
胸部 X 線	●				
心電図	●				
胸部・腹部 CT	●			●12 週目、26 週目 (許容範囲±1 週)	●
頭部 CT または MRI	●			必要時	
診察、バイタルサイン	●	●	●	3 週毎	●
PS	●	●	●	3 週毎	●
血液学的検査	●	●* ⁹	●* ⁹	3 週毎* ⁹	●
血液生化学検査	●	●* ⁹	●* ⁹	3 週毎* ⁹	●
尿検査	●	●* ⁹	●* ⁹	3 週毎* ⁹	

*9 各コース開始前3日以内

9.1 適格被験者スクリーニング（事前検査）

本研究を行う前に、被験者候補全員に対し説明文書を用いて同意を取得する。この同意を得られた被験者候補を対象に、研究期間中の安全性に関わる項目として以下の項目に記載する検査・観察項目について適格被験者スクリーニング（事前検査）を実施する。その後、被験者の選択基準・除外基準に基づき、研究責任医師は被験者の適否を総合的に判断し、その結果を診療記録等に記載する。

9.2 被験者背景

- 1) 被験者背景：年齢・性別・身長・体重
- 2) 現病歴：（同意取得時に罹患中の疾患）有無・疾患名
- 3) 既往歴：（同意取得時までに治癒した疾患）有無・疾患名
- 4) 飲酒：有無・飲酒量
- 5) 喫煙歴：有無・本数・期間
- 6) アレルギー：医薬品・食品によるアレルギー歴の有無・医薬品名・食品名・発現した症状
- 7) プロトンポンプ阻害薬、抗生剤の使用歴

9.3 身体所見および自覚症状調査

医師による問診・診察を行い、診療記録等に記入する。

9.3.1 登録前28日以内、各コース開始前3日以内、投与中止時

- 1) 身体所見、バイタルサイン
- 2) Performance status (PS: ECOG)

9.4 臨床検査

各検査項目の測定結果は、診療記録等に記入する。

9.4.1 登録前28日以内、各コース開始前3日以内、投与中止時

- 1) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- 2) 血液生化学検査：総蛋白、Alb, T-bil, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, ALP, BUN, Cr, Na, K, Cl, 血糖, CRP, TSH, FT3, FT4

9.4.2 登録前28日以内、各コース開始前3日以内

- 1) 尿検査：蛋白、糖

9.4.3 登録前28日以内

- 1) 胸部単純エックス線検査
- 2) 心電図検査

9.5 病期診断、有効性評価のための検査

9.5.1 登録前28日以内、12週目、26週目（許容範囲±1週）、投与中止時

- 1) 胸腹部CT

9.5.2 登録前28日以内、必要時

- 1) 頭部CTまたはMRI

9.6 免疫学的機能解析

表 7. 免疫学的機能解析

	治療前	第 3 コース開始前	第 5 コース開始前
便検体	●	●	●
血液検体	●	●	●
組織検体	●		

9.6.1 便検体

治療開始前、3 コース目開始前、5 コース目開始前に Microbiota 解析用に採便をし、DNA 抽出後、16srRNA を NGS にて Microbiota を同定する。

1) 採取の方法

- (ア) 事前に担当医等は被験者に採便キット（テクノスルガ社製グアニジン保存液含有ブラシ型採便キット）を手渡す。
- (イ) 被験者は自宅などでの排便時に、採便キットで採取する。
- (ウ) 可能な限り、上記採取時期来院に近いタイミングでの採取を依頼する。
- (エ) 採便方法はキットに添付の説明書を参照する。
- (オ) 被験者は、採取後自宅等で室温にて保管し、来院時に担当医等に提出する。
- (カ) 担当医等は回収した検体の採取日を確認し、「登録番号+採取ポイント+採取日」を記載したラベル（白）を貼付する。

2) 便検体の医療機関での保存

医療機関においては被験者から受領した検体を冷所（1-15℃）で保存する。

9.6.2 血液検体

治療開始前、3 コース目開始前、5 コース目開始前に末梢全血（約 33ml）を採取する。末梢血より単核球を分離し、フローサイトメータを用い、CTL、helper T cell、Treg、TAM 等の免疫担当細胞を解析する。

1) 採取の方法

- (ア) 採血は、治療薬の投与前に行う。
- (イ) 採血は、静脈血を駆血したまま、座位もしくは臥位で行う。
- (ウ) 採血後、速やかに泡立たないように 5 回以上転倒混和する。
- (エ) 乳び、溶血は測定精度に影響を及ぼすため、避けること。
- (オ) 下記の溶血防止策を参考に実施すること。
 - ① 皮膚の消毒後、消毒液が十分乾燥した後に穿刺を行う。
 - ② 原則 21G の採血針を使用する（困難な場合は 23G まで許容）
 - ③ シリンジ採血の場合、内筒を強く引かない。分注はゆっくり行う。
 - ④ 採血管の陰圧が収まるまで十分採取し、途中で中断しない。
 - ⑤ 転倒混和の際に泡立てたり、強い振動を与えない。
 - ⑥ 遠心分離までの間、採血管は立てて静置する。

2) 血液検体の保存容器と検体ラベル

- (ア) 採血容器及び保存容器は、本試験用に提供されたものを使用する。
- (イ) 配布した検体ラベルに、油性ペンなどを用いて「登録番号」及び「採取ポイント（アルファベット）」と「採取日」を記入し、検体ラベルを各保存容器の本体にしっかり貼付する。（検体の取り違えが起きないように、分注前に、予めラベルを貼付しておく方法を推奨）

(ウ) 検体ラベルの色は採取検体の種類を示す。

① 黄色：PBMC 6本（PBMC用採血管 3本にて採取）

② 青色：血漿 4本（血漿用採血管 1本にて採取）

3) 血液検体の処理、医療機関での保存

(ア) 表8を参照し、保存容器及び保存環境を十分整えた上で、下記の手順に従って検体処理を開始する。採血量は被験者の状態や採血器具等のデッドボリュームなどを勘案し、十分量の検体量を確保するように採取する。

(イ) 保管場所は、他検体とのコンタミや、盗難・紛失・破損の防止措置が取られていること。

(ウ) 定期的に温度記録データを確認・保存する。

表 8. 血液検体の処理方法、保存条件

採血容器	処理方法	保存容器	保存条件
PBMC用採血管 3本	遠心分離し無菌操作の上、凍結保存（原則無菌操作）	無菌クライオチューブ 6本	-70℃以下
血漿用採血管 1本	遠心分離し上清を凍結保存	クライオチューブ 4本	-70℃以下

4) PBMC用採血管の処理手順

(ア) 提供された専用採血管に 8mL ×3本採血する。

(イ) 室温で静かに転倒混和(8~10回)する。血液検体処理を依頼した医療機関以外の医療機関はこの検体を室温にて保管し、原則採血当日に検体保管施設に輸送する。

(ウ) 血液検体処理を依頼した医療機関の検体及び検体保管施設に輸送された検体は、スイング式ローターを用いて遠心分離(1,500xg / 15分 / 室温)を行う。※1,500rpmではなく1,500xgである事に注意!

【遠心分離以外の以下の手順(エ)-(シ)は原則クリーンベンチ内での無菌操作】

(エ) ゲルバリア上にある細胞層を乱さないようにして、血漿層の上半分を吸引する。

(オ) 滅菌ピペットを用いて、残りの血漿層と細胞層を遠心管に分取する(採血管1本分を遠心管1本へ)。

(カ) 採血管1本あたり約5mLのPBS(-)にてゲルバリア上に残っている単核球を共洗いし、回収して遠心管に加える。

(キ) 遠心管を遠心分離(500xg / 10分 / 室温)する。

(ク) 上清を除去した後、遠心管を指で軽くたたいて細胞ペレットを懸濁させる。

(ケ) 遠心管1本あたり約10mLのPBS(-)を加え、静かに転倒混和(5回)する。

(コ) 遠心管を遠心分離(500xg / 5分 / 室温)する。

(サ) 上清を除去した後、遠心管を指で軽くたたいて細胞ペレットを懸濁させる。

(シ) 遠心管1本あたり1mLのバンバンカーを加え、ピペッティングにて均一化し、2本の無菌クライオチューブに分取する。

(ス) 計6本の無菌クライオチューブに「登録番号+採取ポイント+採取日」を記載したラベルを貼付する。

(セ) 無菌クライオチューブを細胞凍結処理容器* (バイセル®、ミスターフロスティ®など) に入れて-70℃以下の超低温槽に一時保管する。なお約 3 時間で凍結は完了するため、5 時間以降に無菌クライオチューブはチューブ保管ケースに移し、輸送時まで超低温槽内での保管を継続する。

*細胞凍結処理容器の取扱いについては各取扱い説明書に準じること。

5) 血漿用採血管の処理手順

(ア) 提供された専用採血管に 8.5mL×1 本採血する。

(イ) 室温で静かに転倒混和 (8~10 回) する。血液検体処理を依頼した医療機関以外の医療機関はこの検体を室温にて保管し、原則採血当日に検体保管施設に輸送する。

(ウ) 血液検体処理を依頼した医療機関の検体及び検体保管施設に輸送された検体は、スイング式ローターを用いて遠心分離(1,600xg / 30 分 / 室温)を行う。 ※1,600rpm ではなく 1,600xg である事に注意!

(エ) 上清をクライオチューブ 4 本に分取する。

(オ) クライオチューブに「登録番号+採取ポイント+採取日」を記載したラベルを貼付する。

(カ) チューブ保管ケースに入れて、-70℃以下の超低温槽にて保管する。

9.6.3 組織検体

診断時の腫瘍組織検体より MSI、各種遺伝子変異、PD-L1 の発現を解析する。

9.6.4 検体の輸送及び検体保管施設での保存

検体の輸送時期については表 9 のとおりとし、医療機関の担当者は、各検体について、検体保管を担当する昭和大学 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門に輸送する。検体は昭和大学 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門の管理下においては以下の条件のとおり保存する。

表 9. 検体の輸送時期と測定・保管施設について

検体	輸送時期	血液検体処理を依頼した医療機関及び 検体保管施設での保存条件
血液検体	原則採血当日 (血液検体処理を依頼した医療機関を除く)	(分離後) -70℃以下および-196℃(液体窒素)
組織検体	適宜	室温
便検体	1 カ月間隔	冷所 (-15℃)

9.6.5 解析機関

昭和大学 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門、で遺伝子免疫学的機能解析を実施する。山口大学医学部医学科 システムバイオインフォマティクス講座にて、ABCP 療法の治療効果を認めた群と認めなかった群で有意差のある因子の有無につき、AI を用いた解析で明らかにする。

9.7 試験実施期間中の観察・調査、検査項目

試験薬の評価および被験者の安全確保のため、試験薬投与日は各検査・観察・測定を表6のスケジュールに従って行い、結果を診療記録等に記載する。所定の検査時期以外にも、必要な検査や処置・追跡調査を行う。有害事象は研究期間中を通じて観察する。

9.8 データ収集の方法

症例報告書(Case Report Form: 以下、CRF)及び符号化した臨床データは、EDC (Electronic Data Capture) システム内で電子データとして収集、保管する。

10. 有効性、安全性の評価に関する事項

10.1 主要評価項目及び副次評価項目

10.1.1 主要評価項目

6か月無増悪生存率

10.1.2 副次評価項目

- ・ 奏効率
- ・ 無増悪生存期間
- ・ 全生存期間
- ・ 有害事象発生割合
- ・ 6か月無増悪生存率、奏効率、無増悪生存期間とMicrobiotaの関係性の解析

10.1.3 探索的評価項目

免疫担当細胞、腫瘍のMSI、各種遺伝子変異、PD-L1、プロトンポンプ阻害薬、抗生剤の使用歴（治療開始前後3週間）とMicrobiota、臨床効果との関連の探索的解析

10.2 有効性評価指標に関する評価、記録

ベースライン評価と同じ方法で行う。評価は登録日を起点として12週目（±1週）、26週目（±1週）に行い、担当医が必要と判断された場合、適宜実施する。ベースラインの評価方法からの変更は不可とするが、造影剤投与が困難な場合には単純CTでの評価も許容する。病勢増悪以外の理由でプロトコル治療が中止になった場合は、可能な限り上記の時期に有効性の評価を行う。

10.3 有効性評価指標に関する解析の方法並びに時期

腫瘍縮小効果の判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version1.1¹⁷を用いて評価を行う。無増悪生存期間、全生存期間は、Kaplan-Meier法を用いて評価を行う。

10.4 安全性評価指標

研究責任（分担）医師は、研究期間中に確認された疾病等及び不具合を評価する。

10.5 安全性評価指標に関する評価、記録、解析の方法並びに実施時期

疾病等及び不具合の発現時期、発現日・転帰日、重篤度、重症度、転帰、本研究との因果関係及び経過を診療記録に記録する。安全性（有害事象）の評価は、CTCAE v5.0-JCOGを用いて評価を行う。

10.6 安全性評価指標に関する解析の方法並びに実施時期

「11. 統計的な解析に関する事項」の項に詳細を記載。

10.7 疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順

研究責任医師は、本研究の実施について、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間

内にその旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、当該事項について、認定臨床研究審査委員会に報告を行うとともに、その旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供する。提供を受けた他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。なお、研究代表医師は、あわせて中外製薬株式会社にも定める期間内に報告する。

①研究の実施によるものと疑われるものであって次に掲げる疾病等の発生

【報告期限15日】

・死亡（感染症によるものを除く）

②予測できない、または予測できて保健衛生上の危害の発生もしくは拡大のおそれがある次に掲げる疾病等の発生。なお、予測できるとは、試験薬（試験機器）概要書、本研究計画書もしくは同意説明文書に記載されている場合とする。

【報告期限】15日

- (1) 治療入院又は入院期間の延長が必要な疾病等
- (2) 障害
- (3) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
- (4) 死亡又は上記3項目に掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

③予測できない感染症、および予測できる感染症による死亡または次に掲げる疾病等の発生

【報告期限15日】

- (1) 治療入院又は入院期間の延長が必要な疾病等
- (2) 障害
- (3) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
- (4) 死亡又は上記3項目に掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

④②の場合を除く、次に掲げる疾病等の発生

【報告期限30日】

- (1) 治療入院又は入院期間の延長が必要な疾病等
- (2) 障害
- (3) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
- (4) 死亡又は上記3項目に掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

⑤本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（①から④に掲げるものを除く。）

【報告期限】認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき。

なお、上記①から⑤までの報告を行う際は、同時に試験薬（試験機器）を製造している企業に情報提供を行う。

⑥ベバシズマブにおける「その他の重要な有害事象」

- (1) 消化管の瘻孔/膿瘍を含む消化管穿孔（全Grade）
 - (2) 消化管以外の瘻孔/膿瘍（Grade 2以上）
 - (3) 出血（Grade 3以上）（中枢神経系の出血は全Grade、喀血はGrade 2以上）
 - (4) 創傷治癒合併症（Grade 3以上）
 - (5) 動脈血栓塞栓症（全Grade）
 - (6) 静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）
 - (7) 高血圧（Grade 3以上）
 - (8) 可逆性後白質脳症症候群(Posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) (全Grade)
 - (9) タンパク尿（Grade 3以上）
 - (10) CHF/左室収縮機能障害（Grade 3以上）
 - (11) ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴うALT又はASTの上昇
 - (12) Bevを介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（定義は、以下のとおり）
 - －総ての微生物、ウイルス、又は感染性粒子（例：伝達性海綿状脳症を伝達するプリオンタンパク質）は、病原性か非病原性かを問わず、感染因子とみなす。Bevに曝露された患者において、感染を示唆する臨床症状又は検査所見がみられた場合、感染因子の伝播を疑うことができる。
- 【報告期限】 認定臨床研究審査委員会への定期報告を行うとき。

10.8 疾病等発生後の被験者の観察期間

疾病等発生後の被験者の観察については、疾病等の事象が消失するまで、あるいは研究責任（分担）医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。

10.9 女性被験者の妊娠

研究期間中又はベバシズマブ/アテゾリズマブ最終投与後6ヶ月以内に妊娠が確認された場合、ただちに研究責任（分担）医師に報告するよう指示する。研究責任（分担）医師は、妊娠の事実を知り得た後研究代表医師に報告し、適切に対応する。なお、妊娠はCRFには記録しない。

10.10 男性被験者の女性パートナーにおける妊娠

男性被験者に対し、研究期間中又はベバシズマブ/アテゾリズマブ最終投与後6ヶ月以内にパートナーが妊娠した場合、ただちに研究責任（分担）医師に報告するよう指示する。研究責任（分担）医師は妊娠の事実を知り得た後研究代表医師に報告し、適切に対応する。

10.11 過量投与、誤用

過量投与、誤用が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視し、最大限の支持療法を行い、対処すること。

11. 統計的な解析に関する事項

実施計画書内に規定した統計的な解析計画からの変更がある場合は、研究計画書を改訂する。

11.1 解析対象集団

11.1.1 有効性解析対象集団

本試験に登録されて試験治療を受けた被験者から、治療開始前の評価項目測定がまったく行われていない者と事後に適格性の基準を満たさないことが判明した者を除外した参加者を有効性の解析対象集団とする。

11.1.2 安全性解析対象集団

本試験に登録されて試験治療を受けたすべての被験者を安全性の解析対象集団とする。

11.2 目標症例数と設定根拠

目標症例数：35例

[設定根拠]

期待6か月無増悪生存率を70%、閾値6か月無増悪生存率を55%とし、有意水準 $\alpha=0.1$ の片側検定で検出力を70%とするには、35人の解析対象が必要である。なお、期待6か月無増悪生存率70%、閾値6か月無増悪生存率55%については、IMpower150試験のABCP療法の6か月無増悪生存率が66.7%、BCP療法の6か月無増悪生存率が55.6%であったこと、ABCP療法の日本人症例での生存期間中央値が19.8か月と全体の生存期間中央値19.2か月よりやや良好であったことを参考にして設定した。

11.3 症例の取扱い

全ての症例において評価が行われた後、解析に先立ち、研究代表医師、データマネジメント担当者、統計解析責任者は、必要に応じて、本研究に登録された全ての症例の取扱いについて検討を行い、その記録を作成する。

11.4 データの取扱い

データ集計・解析時におけるデータの取り扱いについて疑義が生じた場合は、研究代表医師及び統計解析責任者が協議の上、決定する。欠測値は原則的に補完しない。

11.5 統計解析項目及び解析計画

各症例において評価が終了し、データが固定された後に解析を行う。主要評価項目（6か月間無増悪生存）は有効性の解析対象集団を用いて解析する。6か月間時点の無増悪生存割合と二項分布に基づく95%信頼区間を算出し、対照の値を55%とした二項検定（片側）でp値を算出する。有意水準を0.1とする。これを主たる比較とする。6か月時点の無増悪生存が判定できない者は、非生存として扱う。副次評価項目の解析方法は別途作成する統計解析計画書に定める。

11.6 解析時点

症例から得られた全てのデータが固定され、全ての症例の取り扱いが決定された後に主要評価項目および副次評価項目の解析を行う。統計解析責任者は主要評価項目報告書をまとめ、研究代表医師に提出する。中間解析は行わない。

12. 原資料等の閲覧に関する事項

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際に、本研究に関する原資料等の全ての資料を直接関

覧に供することを保証する。

13. 品質管理及び品質保証に関する事項

13.1 モニタリング

研究責任医師は、研究の品質管理を目的としてモニタリングを実施する。また、そのための手順書を作成し、モニタリングを担当するモニターを指名する。モニターは、別途作成する「モニタリング手順書」に従い、研究期間を通じて本研究が最新の研究計画書及び規制要件を遵守して実施されていることを確認する。なお、モニターは、モニタリングの際に得た患者の個人情報漏えいしてはならない。

13.2 監査

本試験は、承認された用法用量を用いた試験であり、被験者への不利益の程度は大きくないこと、必要最低限のデータ入手に留め、適正なモニタリングを実施することでデータの品質を保つことが可能と考え、監査は設けない。

13.3 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究者間の検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

① 逸脱・・・望ましくないもので減らすべきもの

② 逸脱（やむを得ない）・・・積極的に減らすほどではないもの（例：年末年始による延期、機器故障など）

③ 逸脱（臨床的に妥当）・・・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの（再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの）

※ 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱（臨床的に妥当）」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱（有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など）は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

3) 許容範囲（の逸脱） acceptable deviation

試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

表10. ABCP療法の主な有害事象(IMpower150試験)

14. 倫理的な配慮に関する事項

本研究への参加に伴い生じる利益、不利益及び負担として、以下が考えられる。

14.1 生じる利益、予測される不利益及び負担

14.1.1 予想される利益

本研究で使用されるABCP療法は進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する一次治療の標準治療の一つであり、ABCP療法により病状の進行の抑制や予後の改善が期待されることから、本研究への参加のメリットの一つとして考えられる。

14.1.2 予想される不利益と負担、また当該負担及び不利益を最小化する対策

本研究で使用されるABCP療法による有害事象が被験者への危険性として想定される。IMpower150試験において、ABCP療法で主に認められた有害事象は表10の通りである。また、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カルボプラチン、パクリタキセル各薬剤各薬剤の添付文書、医薬品インタビューフォーム、適正使用ガイドに記載の有害事象も参照し、有害事象発現時は、適切な対応を行い、被験者の不利益が最小化するよ

	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5
脱毛症	46.6%	-	-
末梢神経障害	35.9%	2.8%	0%
悪心	30.3%	3.8%	0%
疲労	22.4%	3.3%	0%
貧血	17.8%	6.1%	0%
食欲不振	19.6%	2.5%	0%
下痢	17.8%	2.8%	0%
好中球減少症	4.6%	13.7%	0%
高血圧	12.7%	6.4%	0%
関節痛	16.0%	0.8%	0%
便秘	16.5%	0%	0%
無力症	13.2%	1.3%	0%
鼻出血	12.7%	1.0%	0%
嘔吐	12.7%	1.5%	0%
血小板減少	8.7%	5.1%	0%
筋肉痛	13.0%	0.5%	0%
蛋白尿	10.4%	2.5%	0%
皮疹	12.0%	1.3%	0%
口内炎	10.9%	1.0%	0%
錯感覚	10.7%	0%	0%
発熱性好中球減少	0.5%	8.4%	0.8%

う努める。また、通常の医療観察に追加して33mLの追加採血が予定されているが、通常の経過観察で行なわれる検査の範囲を大きく逸脱するものではなく、それによって被験者に本研究への参加による大きな不利益が生じることはないと考える。

15. 記録（データを含む）・試料の取扱い及び保存に関する事項

15.1 記録の保存

本研究に関する保存すべき記録は、次に掲げる事項とする。

- 1) 被験者を特定する事項
- 2) 被験者に対する診療及び検査に関する事項
- 3) 本研究への参加に関する事項
- 4) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な事項

15.2 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から5年間、本研究に関する記録を次に掲げる書類とともに保存する。

- 1) 研究計画書、被験者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- 2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- 3) モニタリングに関する文書
- 4) 原資料等
- 5) 本研究の実施に係る契約書またはその写し
- 6) 本研究に用いる医療機器等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- 7) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な文書
- 8) 研究責任医師は、第一項に規定する記録の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

15.3 記録の保管及び廃棄の方法

本試験はEDCシステムを使用するため、紙媒体の記録は発生しない。電子媒体の記録は、EDCシステム内または起動にパスワードを要するPCとバックアップ用のハードディスクに保管し、研究責任医師の管理責任のもと適切に保管する。

研究代表者は研究期間中に受領した症例報告書及び符号化した臨床データを施錠可能な保管庫等にて適切に保管する。

研究終了後、「16.1 記録の保存」にて前述した本研究に関わる記録を、CD/DVD等の書き換えが不可能な電磁記憶媒体に記録するか紙資料で保存し、研究代表医師の管理責任のもと施錠可能な保管庫等にて研究終了後5年間適切に保存する。研究代表医師が本研究に関わる記録の保存期間を満了する前に実施医療機関に所属しなくなった場合には、当該実施医療機関に所属する者の中から記録の保存を行う者を指名する。なお、診療記録は実施医療機関の規則に則り保管を継続する。

記録の保存期間は5年とし、その後5年毎にその必要性を研究代表者が改めて検討し、保存期間の延長を判断する。記録の保存期間を終了した後は、本研究の実施に関わる記録及びデータは原則として破棄するものとする。その際には、PC内のデータについては消去し、また紙資料については個人

情報に注意しシュレッターで裁断する等、資料・情報等の復元ができないよう、適切に破棄する。なお、各実施医療機関における記録の保存及び破棄手順の詳細については、各実施医療機関の規定に従うものとする。

15.4 試料の保管等

個人情報保護のため、本研究で得られた試料（組織、血液検体、便検体など）は責任医師が符号化情報（個人情報を含む）にするとともに対応表を作成する。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の意向に沿って研究に伴う試料を廃棄し、責任医師が保管している対応表から除かれる。

また、本研究終了後、長期保存して将来の新たな研究に使用することに同意している場合を除き、原則として研究の中止または終了後少なくとも5年間保管し、その後、個人情報保護に配慮し破棄される。得られた成果は個人情報保護に配慮し、学会や論文に発表される。

本研究にて得られた試料を将来新たな研究に用いる場合には、本研究の同意取得時に被験者に対し、その旨を説明するとともに、同意文書内のチェックボックス（○記入）に記載いただき同意を得る。同意を得られた場合には、上記保管期間を超えて保管され、その後廃棄される。

なお、試料の継続保管に対する同意（チェックボックス記入）が得られない場合であっても、研究本体への参加同意が文書にてえられている場合には（同意文書への署名）、研究への参加は妨げないものとする。

また、新たな研究を行う際は、改めて認定臨床研究審査委員会の承認を得るとともに、研究機関の長の許可を得たうえで実施する。各医療機関の管理者の許可、厚生労働大臣への実施計画を提出する。加えて、新たに計画される試料の使用について、研究目的・調査内容・問い合わせ先等、当該研究の概要を実施施設（試料提供元ならびに試料提供先）において適切に通知・公開し、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用の拒否機会を与えることとする。

16. 金銭の支払い及び補償に関する事項

16.1 金銭の支払い（被験者の費用負担）

入院及び外来診療等の通常の診療に係る費用は保険診療として実施され、自己負担分は被験者が負担する。免疫学的機能解析に係る検査、機器の使用によって生じる費用は、研究費より支払われるため、被験者の本研究に関する費用負担はない。参加期間中に臨床研究の対象者に金銭等が支払われることはない。

16.2 補償に関する事項

16.2.1 臨床研究保険（補償保険）への加入の有無

本臨床研究の中で行われる一般業務、医療行為など起因する賠償責任については、医師賠償責任保険で賠償責任に備える。その他の賠償については、本研究で用いる治療法は、保険償還された治療法であり、予測されない有害事象が生じる確率は限りなく低いいため臨床研究保険への加入の必要はないと判断し保険には加入しない。

16.2.2 健康被害の補償

研究責任（分担）医師、実施医療機関は、万が一本研究の実施に起因して被験者に重篤な健康被害が生じた場合、被験者が適切な治療その他必要な措置をうけることができるように最善の医療の提供

をもって補償を行う。

17. 情報の公表

本研究を実施する場合には、あらかじめ、臨床研究を実施するに当たり世界保健機関が公表を求めた事項その他の臨床研究の過程の透明性の確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資する事項を厚生労働省が整備するデータベース「jRCT」（<https://jrct.niph.go.jp/>）に記録し、当該事項を公表するものとする。研究は「jRCT」公表後に開始するが、研究計画書の変更、研究の進捗に応じて適宜情報を更新し、また、主要評価項目報告書又は総括報告書を作成した場合は、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要も公表する。

18. 実施期間

- ・ 研究実施期間：厚生労働省による本研究データ公表日～2025年6月30日
- ・ 登録期間：厚生労働省による本研究データ公表日～2022年12月31日
- ・ 観察期間：厚生労働省による本研究データ公表日から2024年12月31日
- ・ 解析期間：2023年7月1日から2025年6月30日
症例集積の状況により期間を延長することもある。

19. 被験者に対する説明及び同意

研究責任医師又は研究分担医師は、認定臨床研究審査委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を被験者となりうる患者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、説明文書の内容について十分な理解を得た上で、被験者本人から自由意思による同意を文書で得る。説明に際しては、被験者に同意を強制したり不当な影響を及ぼしたりしないよう配慮する。

同意文書には、説明を行った研究責任(分担)医師が説明した旨及び被験者が同意した旨について、各自が署名と日付を記入する。同意文書の原本は各実施医療機関の規則に従い、適切に保管する。また、同意文書の写しを被験者に交付する。同意文書に関する運用の詳細については、各実施医療機関の規則に従うものとする。

説明文書には、被験者が理解しやすいよう表現に配慮し、以下の説明事項を含める。

- 1) はじめに
- 2) あなたの病気と治療について
- 3) この研究の背景と目的
- 4) 臨床研究の名称、研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨
- 5) 実施医療機関の名称並びに研究代表医師等の氏名及び職名
- 6) 研究について
- 7) 臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 8) 臨床研究への参加を拒否することは任意である旨また同意の撤回に関する事項
- 9) 臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することで不利益な取扱いを受けない旨
- 10) 臨床研究への参加継続について影響を与える可能性のある情報が得られたときは速やかに参加継続の意思を確認する旨
- 11) 臨床研究に関する情報公開の方法
- 12) 臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研

研究計画書その他の臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法

- 13) モニタリング及び監査の際、関係者が資料を閲覧することがあるが、個人情報適切に保護される旨 また同意文書に署名することでこれを認めたことになる旨
- 14) 臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- 15) 試料等の保管及び廃棄の方法
- 16) 本研究の利益相反状態と管理について、また医薬品等製造販売業者等の関与に関する状況
- 17) 被験者が守るべき事項
- 18) 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- 19) 臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 20) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- 21) 臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項

研究責任（分担）医師は、被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、本研究への参加を継続するか否かについて被験者の意思を確認し、診療記録にその旨を記録する。また、研究代表医師は、当該情報に基づき説明文書・同意文書の改訂を行い、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。説明文書・同意文書の改訂が承認された後、研究責任（分担）医師は、速やかに被験者の再同意を文書で得る。

20. 利益相反に関する事項

20.1 研究資金及び研究組織の利益相反状態

本研究は、中外製薬株式会社より受けた資金を研究費とし、昭和大学病院腫瘍内科と中外製薬株式会社とで特定臨床研究契約を締結し、実施される研究である。

本研究で使用する医薬品の一部は中外製薬株式会社が製造販売している。本研究を実施するにあたり中外製薬株式会社は、臨床研究の信頼性を確保するため、研究計画書の作成、被験者の選定、データの取得・解析には関与しない。

利益相反状態については、研究者と企業との間の研究に関する利害関係を開示し、昭和大学臨床研究審査委員会にて審査を受けている。

20.2 研究者の利益相反

研究責任医師は利益相反管理基準と関連企業等報告書を作成し、本研究の開始に先立ち、全ての研究責任・分担医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反自己申告書を取りまとめる。それを踏まえて研究責任医師は利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得る。

研究責任医師は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか研究者に継続的に確認する。

なお、本研究とは別に、本研究で使用する医薬品の製造販売企業のひとつである第一三共株式会社より東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科・和久井大に利益相反（講演・コンサルティングに対する報酬の提供その他の関与があること）がある。

21. 知的財産について

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究者に帰属する。具体的な取扱いや配分については協議して決定するものとする。知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

22. 個人情報等の取扱い

22.1 個人情報の保護

本研究実施に係るデータ類及び同意文書等を取り扱う際は、被験者の個人情報保護に十分配慮する。氏名、イニシャル、実施医療機関における患者ID等は個人情報として取り扱われ、いかなる場合も実施医療機関外に出すことは認めない。研究責任医師は、必要時に被験者の特定を可能にするため、識別コードと被験者との対応表を作成し、各実施医療機関の規則に則り、厳重に保管する。

また、本研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。本研究において得られた被験者のデータを、将来実施される付随研究に二次利用する場合においても、個人情報の保護に留意する。

22.2 データの二次利用

本研究で得られたデータは、認定臨床研究審査委員会又は倫理審査委員会等の承認の上で新たな研究で二次利用される可能性があり、「16.記録（データを含む）・試料の取扱い及び保存に関する事項」に記載された期間を越えて保存される可能性があるが、その場合も被験者の個人情報は前述と同様の方法で保護される。なお、その場合には、当該利用目的に応じた規制を遵守して実施するものとし、必要に応じて新たな同意取得又はオプトアウト等を行い、被験者に対して二次利用に関する拒否の機会を提供する。

23. 研究計画書の遵守及び研究計画書の変更

23.1 研究計画書の遵守

研究責任医師及び研究分担医師は、被験者の安全と人権を損なわない限り、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

23.2 研究計画書の変更

研究責任医師は、研究計画書の変更が必要と判断された場合は改訂を行う。研究計画書を改訂する場合には、当該改訂後の研究計画書を施行する日を予め指定し、認定臨床研究審査委員会の承認を得ることとし、当該施行日以降、改訂後の研究計画書に基づき研究を実施する。

24. 不適合の管理

研究責任医師は、本研究が臨床研究法、施行規則又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに研究代表医師に通知する。また、研究分担医師は不適合であると知った時、速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会へ報告するとともに、他に共同研究機関がある場合は速やかに情報提供する。

25. 定期報告

研究責任医師は、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年毎に、本研究の実施状況を次に掲げる事項について、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に同様の報告を行う。

- 1) 本研究に参加した被験者の数
- 2) 本研究に係る疾病、不具合等の発生状況及びその後の経過
- 3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- 4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- 5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

26. 研究結果の発表と研究の終了

26.1 論文および学会発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

主たる公表論文、主たる学会発表（primary endpoint の結果を初めて公表する論文）の著者は研究代表医師、各施設責任医師、研究を統括する者で協議し決定する。

主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表医師が各施設責任医師、研究を統括する者の了承を得て決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表医師が各施設責任医師、研究を統括する者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

26.2 研究の終了

研究責任医師は、本研究において規定するデータ収集期間が終了した後1年以内に、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を作成する。また、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内にjRCTにより公表する。

研究責任医師は、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を提出したのち、速やかに、当該総括報告書の概要に研究計画書及び統計解析計画書を添えて厚生労働大臣に提出する。

27. 臨床研究法等の遵守

本研究は、最新版のヘルシンキ宣言、臨床研究法、臨床研究法施行規則（厚生労働省令）及び関連する各種通知等を遵守して実施する。

28. 問い合わせ先

28.1 研究問い合わせ先

昭和大学病院腫瘍内科

住所：東京都品川区旗の台 1-5-8

連絡先：03-3784-8402

対応者：堀池 篤（昭和大学病院腫瘍内科・准教授）

28.2 苦情対応の窓口

昭和大学病院腫瘍内科

住所：東京都品川区旗の台 1-5-8

連絡先：03-3784-8402

対応者：堀池 篤（昭和大学病院腫瘍内科・准教授）

28.3 審査した認定審査委員会の相談窓口

学校法人昭和大学統括研究推進センター（学校法人昭和大学臨床研究審査委員会事務局）

〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8129（平日 9:00～17:00）

E-mail：ura-ec@ofc.showa-u.ac.jp

29. 引用文献

1. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10183): 1819-30.
2. 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; **375**(19): 1823-33.
3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; **378**(24): 2288-301.
4. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; **359**(6371): 97-103.
5. 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* 2017; **389**(10066): 255-65.
6. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; **212**(2): 139-48.
7. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; **7**: 12624.
8. Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2019; **15**(2): 69-70.
9. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; **348**(6230): 80-6.
10. Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease: friend, bystander, and sometime-villain. *Nutr Rev* 2012; **70 Suppl 1**: S31-7.
11. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; **350**(6264): 1084-9.
12. Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; **350**(6264): 1079-84.

13. Kikuchi T, Mimura K, Ashizawa M, et al. Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2019.
14. Shimoyama H, Yoshimura K, Tsunoda T, Ogawa Y. 腎癌および尿路上皮癌患者におけるバイオマーカー探索のための腸内細菌叢の研究. *昭和大学学術会雑誌* 2019; **79**(4): 492-504.
15. Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. *Br J Cancer*. 2022 Jan;126(1):42-47.
16. Hamada K, Yoshimura K, Hirasawa Y, et al. Antibiotic Usage Reduced Overall Survival by over 70% in Non-small Cell Lung Cancer Patients on Anti-PD-1 Immunotherapy. *Anticancer Res*. 2021 Oct;41(10):4985-4993.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**(2): 228-47.