TORG
Thoracic Oncology Research Group

NPO 法人胸部腫瘍臨床研究機構 Thoracic Oncology Research Group (TORG)

間質性肺炎を合併した進行・再発非小細胞肺癌に対する アテゾリズマブの第 II 相試験

A phase II study of Atezolizumab for advanced / recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Interstitial Pneumonias

TORG1936 / AMBITIOUS study 実施計画書

研究代表医師： 加藤 晃史（神奈川県立がんセンター呼吸器内科）

研究事務局： 池田 慧（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科）
〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1
[redacted]

TORG 代表者： 岡本 浩明（横浜市立市民病院呼吸器内科）

【実施計画番号】jRCTs031190084

CRB 承認日：2019 年 7 月 23 日 Ver1.01
jRCT 公表日：2019 年 8 月 26 日
改訂：2019 年 12 月 13 日 Ver1.10
（CRB 承認：2019 年 12 月 23 日）

0. 概要

0.1. シェーマ

0.2. 目的

間質性肺炎（interstitial pneumonia; 以後 IP）を合併した既治療進行・再発非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブの有効性および安全性を検証する目的で行う。

主要評価項目：1 年生存割合
副次評価項目：投与開始から 1 年までの IP 急性増悪の発生割合（次治療の有無は問わない）
全生存期間
無増悪生存期間（Investigator-reported）
奏効割合
治療成功期間
全観察期間における IP 急性増悪および肺臓炎による死亡率
安全性
探索的評価項目：腫瘍遺伝子変異量（Tumor mutation burden; 以後、TMB）
マイクロサテライト不安定性（Micro—Satellite Instability; 以後、MSI）の有無
TMB による有効性の探索的検討
MSI による有効性の探索的検討

0.3. 対象

IP を合併した既治療の進行・再発非小細胞肺癌

0.4. 治療

アテゾリズマブ；1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

0.5. 主な適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

1) 細胞診、もしくは組織診で病理学的に非小細胞肺癌と確認されている。
2) 切除不能な 3 期/4 期/術後再発である。
3) プラチナダブレットを含む 1 レジメン以上の治療歴がある。
4) 慢性の線維化をきたす IP を合併している（以下の 4 項目を満たす）。

① 高分解能 CT（High-Resolution CT; HRCT）で、UIP パターンを示唆する胸膜下・肺底部優位の網状影、もしくは、NSIP パターンを示唆する気管支血管束に沿う陰影がある
② 薬剤や膠原病、塵肺、過敏性肺臓炎など、IP の明らかな原因が無い
③ %FVC > 70%
④ %DLco > 35%

5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上（上限なし）である。
6) ECOG Performance status（PS）が 0-1 である。
7) RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変、または評価可能な測定不能病変を有する。
8) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日 14 日前の同一曜日は可）が以下のすべてを満たす。
① 好中球数（分節核球＋桿状核球）≧1,000 /mm^3
② ヘモグロビン≧8.0 g/dL
③ 血小板数≧7.5×10^4/mm^3
④ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
⑤ AST≦100 IU/L
⑥ ALT≦100 IU/L
⑦ 血清クレアチニン≦1.5mg/dL
⑧ SpO_2≧90% （room air）
9) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている
10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.6. 本試験における IP 急性増悪の定義

以下のすべてを満たす場合を IP の急性増悪と定義する。
1) 1 か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症。
2) 胸部 CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションが出現する。
3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない。
4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない

0.7. 登録数設定根拠

本試験における主要評価項目は、1 年生存割合とした。国立がんセンター東病院の後ろ向き研究では、IP 合併非小細胞肺癌に対して二次治療としてドセタキセルを投与した場合の OS 中央値は 5.1 ヶ月、1 年生存割合は 10%弱であった。これを参考に、リスクの高い集団に投与することも加味して、閾値は 15%とした。このデータは、OAK 試験や EAST-LC のドセタキセル群のデータと比較してかなり悪く、IP 合併例は非合併例と比較しても予後の悪い集団と考えられる。期待値に関しては、通常、閾値 10%なら 30%程度あれば十分に良好な結果と言える。しかし、本試験のような、リスクの高い可能性がある集団に投与する以上は、もう少し大きな効果を期待したい。OAK 試験における 1 年生存割合はアテゾリズマブ群で 55%と、ドセタキセル群の 41%と比べて 10%以上優れた結果であり、これらを参考にして、期待値を 40%と設定した。両側有意水準 5%未満、検出力 90%以上とした場合の、二項分布に基づく正確な方法による必要症例数は 36 例以上となるが若干の不適格例を考慮し目標登録数は 38 例とする。

0.8. 予定登録数／研究期間

目標登録数：38 例

登録期間：3 年（ｊRCT 登録後から 3 年（2019 年 9 月～2022 年 8 月）

追跡期間：最終症例登録日より 1 年（2022 年 9 月～2023 年 8 月）

解析期間：1 年（jRCT 結果公表まで）

総研究期間：5 年（ｊRCT への結果公表まで）

0.9. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局　池田　慧

実施医療機関名　神奈川県立循環器呼吸器病センター　呼吸器内科

住所　〒236-0051　神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Tel：045-701-9581　　Fax：045-701-9586

[redacted]

登録に関する連絡先と受付時間

データセンター

特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）事務局

[redacted]　[redacted]

[redacted]

受付時間：月曜日～金曜日　9：00～17：00（祝祭日・年末年始 12/29～1/4 を除く）

0.10. 試験運営費用

本試験の運営に要する研究費は、中外製薬株式会社より援助を受ける。

【目次】

0. 概要 - 1 -
0.1. シェーマ - 1 -
0.2. 目的 - 1 -
0.3. 対象 - 1 -
0.4. 治療 - 1 -
0.5. 主な適格規準 - 1 -
0.6. 本試験における IP 急性増悪の定義 - 2 -
0.7. 登録数設定根拠 - 2 -
0.8. 予定登録数／研究期間 - 3 -
0.9. 連絡先 - 3 -
0.10. 試験運営費用 - 3 -
1. 目的 - 8 -
2. 背景と研究計画の根拠 - 8 -
2.1. 対象 - 8 -
2.2. 治療レジメン設定の根拠 - 9 -
2.3. 試験デザイン - 12 -
2.4. 登録数設定根拠 - 13 -
2.5. 予定登録数と研究期間 - 13 -
3. 本試験で用いる規準および定義（肺癌） - 13 -
3.1. 組織分類の定義(肺癌取扱い規約 第 8 版) - 13 -
3.2. 病期分類の定義(UICC-TNM 分類 第 8 版) - 14 -
4. 本試験で用いる規準および定義 - 15 -
4.1. IP の定義 - 15 -
4.2. IPF の画像所見 - 16 -
4.3. 特発性 NSIP の画像所見 - 16 -
4.4. 肺臓炎と IP 急性増悪との区別 - 16 -
4.5. 本試験における IP 急性増悪の定義 - 16 -
4.6. 急性増悪の診断のために行う検査 - 17 -
5. 患者選択規準 - 17 -
5.1. 適格規準 - 17 -
5.2. 除外規準 - 18 -
6. プロトコール治療計画 - 18 -
6.1. 使用薬剤情報 - 18 -
6.2. 治療計画 - 19 -
6.3. 治療開始 - 19 -
6.4. 治療前中止 - 19 -
6.5. 投与規準 - 19 -
6.6. プロトコール治療中止規準 - 20 -
6.7. 併用療法および支持療法 - 20 -
7. 予測される有害事象 - 21 -
7.1. 有害事象の評価 - 21 -

7.2. アテゾリズマブの予想される有害事象 - 21 -
8. 評価項目・臨床検査 - 22 -
8.1 登録前評価項目 - 23 -
8.2. プロトコール治療中の検査および評価項目 - 24 -
8.3. プロトコール治療中止後の検査 - 25 -
8.4. プロトコール治療中止後の有効性評価 - 25 -
8.5. 後治療、予後に関する情報 - 26 -
8.6. スタディーカレンダー - 26 -
9. 疾病等（有害事象）報告 - 27 -
9.1. 有害事象の評価 - 27 -
9.2. 重篤な有害事象 - 27 -
9.3. 実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順 - 29 -
9.4. 研究代表医師／研究事務局の責務 - 31 -
9.5. 実施医療機関への通知 - 32 -
9.6. 定期モニタリングにおける有害事象の検討 - 32 -
9.7. 共同医療機関の研究責任医師の対応 - 32 -
9.8. 効果安全性評価委員会の対応 - 33 -
9.9. 薬剤提供企業への安全性情報の報告 - 33 -
10. 探索的バイオマーカー研究 - 33 -
10.1. 目的 - 33 -
10.2. 対象 - 33 -
10.3. 検体の種類・質および採取時期、処理方法 - 33 -
10.4. 測定項目 - 33 -
10.5. 測定方法 - 33 -
10.6. 検体の送付 - 34 -
10.7. 保存機関における検体の保存および破棄 - 34 -
10.8. 腫瘍検体使用についての同意撤回 - 34 -
10.9. 遺伝子情報の開示 - 34 -
10.10. 生殖細胞系列の遺伝子異常について - 34 -
11. 有効性と安全性の解析 - 35 -
11.1. 解析対象集団 - 35 -
11.2. 1 年生存割合 - 35 -
11.3. 投与開始から 1 年までの IP 急性増悪の発生割合 - 35 -
11.4 効果判定 - 36 -
11.5. 無増悪生存期間 - 39 -
11.6. 全生存期間 - 40 -
11.7. 治療成功期間 - 40 -
11.8. 全観察期間における IP 急性増悪および肺臓炎による死亡率 - 40 -
11.9. 有害事象発生割合 - 40 -
12. 統計的判断 - 40 -
12.1. 主たる解析と判断規準 - 40 -
12.2. 中間解析と試験の早期中止 - 41 -

12.3. 副次的評価項目の解析 - 41 -
12.4. 最終解析 - 41 -
13. 倫理的事項 - 41 -
13.1. 患者のプライバシーの保護 - 41 -
13.2. 説明文書による患者への説明事項 - 41 -
13.3. 本臨床試験に参加することによる利益と不利益 - 42 -
13.4. 同意の取得と同意撤回 - 42 -
13.5. 実施医療機関における研究実施承認 - 43 -
13.6. プロトコールの内容変更について - 43 -
13.7. CRF の修正 - 44 -
13.8. 健康被害に対する責任および補償 - 44 -
13.9. 知的財産権 - 44 -
13.10. データの二次利用について - 44 -
13.11. プロトコールの遵守 - 44 -
13.12. 利益相反(COI)の管理について - 45 -
14. モニタリングと監査 - 45 -
14.1. モニタリングの方法 - 45 -
14.2. 定期モニタリングレポートの作成 - 45 -
14.3. モニタリング後の対応 - 45 -
14.4. モニタリングの項目 - 45 -
14.5. 監査 - 46 -
15 不適合の管理 - 46 -
15.1. 不適合 - 46 -
15.2. 重大な不適合 - 46 -
16. 逸脱の取り扱い - 47 -
17. データ収集 - 47 -
17.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF) - 47 -
17.2. CRF の入手方法 - 48 -
17.3. CRF の送付方法 - 48 -
17.4. データ入力 - 48 -
17.5. データ解析 - 48 -
17.6. データの保管管理 - 48 -
18. 試験の費用負担 - 48 -
18.1. 試験運営費用 - 48 -
18.2. プロトコール治療に必要な費用 - 49 -
19. 特記事項 - 49 -
19.1. 急性増悪の中央判定 - 49 -
19.2. ストッピングルールの設定 - 49 -
20. 試験結果の公表 - 49 -
20.1. 研究結果の発表 - 49 -
20.2. 総括報告書 - 50 -
20.3. 研究終了 - 50 -

21. 研究組織 - 50 -
21.1. 運営委員 - 50 -
21.2. 研究代表医師 - 50 -
21.3. 研究事務局(実施計画書内容に関する問合せ先) - 50 -
21.4. 統計解析責任者 - 51 -
21.5. 効果・安全性評価委員会 - 51 -
21.6. 急性増悪中央判定委員会 - 51 -
21.7. TORG 倫理審査(COI)委員会 - 51 -
21.8. TORG 監査委員会 - 51 -
21.9. 運営事務局 - 51 -
21.10. データーセンター - 51 -
21.11. 安全性情報管理業務支援 - 51 -
22. 試験計画の登録 - 52 -
23. 別紙 - 52 -
24. 実施計画書改訂履歴 - 52 -
25. 文献 - 52 -
26. 本試験の用語定義 - 53 -

1. 目的

IP を合併した既治療進行・再発非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブの有効性および安全性を検証する目的で行う。

主要評価項目：1 年生存割合
副次評価項目：投与開始から 1 年までの IP 急性増悪の発生割合（次治療の有無は問わない）
全生存期間
無増悪生存期間（Investigator-reported）
奏効割合
治療成功期間
全観察期間における IP 急性増悪および肺臓炎による死亡率
安全性
探索的評価項目：腫瘍遺伝子変異量（Tumor mutation burden; TMB）
マイクロサテライト不安定性（Micro—Satellite Instability; MSI）の有無
TMB による有効性の探索的検討
MSI による有効性の探索的検討

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

IP を合併した既治療の進行・再発非小細胞肺癌

2.1.2. 対象集団選択の根拠

非小細胞肺癌は肺癌全体の約 85%を占める。そのうち約 10%が診断時に IP を合併し、非合併例と比較して予後不良である。IP を合併した進行非小細胞肺癌に対して薬物療法を行う上で、最も危険な合併症は IP の急性増悪である。薬物療法による既存の IP の増悪割合は、報告により異なるが 5-20%といわれており、致死率は 30-50%と高い［1］。そのため、IP 合併例に薬物療法を行う際には、いかに急性増悪を起こさずに薬物療法をすすめるかが最重要であり、リスクの低い薬剤選択が大前提となる。しかし、多くの治験・臨床試験において、IP 合併例は除外されており、薬物療法の安全性や有効性のデータは十分に蓄積されていない。また、IP を合併した非小細胞肺癌の二次治療以降の前向き試験はこれまで殆ど報告が無いため、有効な治療の確立が急務である。

2.1.3. 対象に対する現時点での標準治療

IP を合併した進行期非小細胞肺癌の二次治療には殺細胞性抗癌剤を用いた前向き試験のデータが存在せず、複数の後ろ向き研究のデータを参考にする。通常、二次治療で用いられるドセタキセル、ペメトレキセドは、いずれも IP 増悪の頻度が比較的高く[2-3]、安全に投与できる薬剤とは言い難い。S-1 は市販後調査や後ろ向き研究［4］からは比較的薬剤性肺炎が起こり

にくいと考えられ、実地臨床ではよく二次治療として用いられるが、前述の 2 剤以上にデータは少ない。よって、二次治療における標準的な治療は、現時点では存在しない。

2.2. 治療レジメン設定の根拠

2.2.1. IPを合併した進行非小細胞肺癌の薬物療法

IPを合併した進行非小細胞肺癌の一次治療としては、これまでに、カルボプラチン＋weeklyパクリタキセル療法と，カルボプラチン＋S-1療法の2つの前向き試験が、ともに少数例ながら報告されている [5-6]。また、カルボプラチン＋アルブミン懸濁型パクリタキセル療法の多施設共同第2相試験では、急性増悪の頻度は4.3%であり、今後の標準治療の最有力候補と言える。さらに本邦では、特発性肺線維症を合併した進行非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン＋ナブパクリタキセル±ニンテダニブのランダム化第2相試験（J-SONIC試験）が現在進行中である[7]。

一方、二次治療には前述のように殺細胞性抗癌剤の前向き試験のデータが存在しない。過去に報告された、ドセタキセルやペメトレキセドの後ろ向き研究では、IP増悪の頻度が比較的高く[2-3]、一方で1年生存率は10%前後と低い。S-1は市販後調査や後ろ向き研究[4]からは比較的薬剤性肺炎が起こりにくいと考えられ、実地臨床ではよく二次治療として用いられるが、前述の2剤以上にデータは少ない。よって、二次治療における標準的な治療は、現時点では存在しない。

IPを合併した肺癌の薬物療法は、エビデンスとなる無作為化比較対照試験が乏しく、肺癌診療ガイドライン内で標準治療は示されていない。日本呼吸器学会の腫瘍学術部会とびまん性肺疾患学術部会が合同で2017年10月に発行したIP合併肺癌に関するステートメント[8]では、二次治療において投与される頻度の高いドセタキセル、ペメトレキセド、S-1の3剤ともに、“データが無いか、不足している薬剤”と位置付けている。免疫チェックポイント阻害薬の位置づけに関しては言及されていない。

2.2.2. 免疫チェックポイント阻害剤による肺臓炎

日本人では、殺細胞性抗癌剤や分子標的薬による肺臓炎は概ね頻度が多く、特に予後不良なDAD patternの病理像を呈する重症例が多い傾向があるが、免疫チェックポイント阻害剤に関しては、抗PD-1抗体ニボルマブの日本人のみの単群第2相試験や市販後調査のデータを見る限り頻度に大きな差は無く、all gradeで3-5%、Grade 3以上が1% 前後である。ニボルマブの市販後調査によると、肺臓炎の1/3はperi tumor infiltration、infiltration in ipsilateral lung field of the tumor、exacerbation of radiation fibrosis、intensified infectionsなど、免疫チェックポイント阻害剤に特有な像（atypical pattern）を呈する[9-11]。残りの2/3を占めるのは殺細胞性抗癌剤でも通常出現するようなtypical patternの肺臓炎である。さらに、その中でもAIP like patternの画像所見は死亡のリスク因子であり、致死率が68.2%と圧倒的に高い点は、通常の殺細胞性抗癌剤と同様であった[11]。しかし、AIP like patternは肺臓炎全体の15.7%程度であり、比較的予後の良いCOP-CEP like pattern（全体の43.6%）や、Faint infiltration pattern/acute HP like pattern（全体の26.4%）の方が高頻度である。また、免疫関連有害事象と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の関連が近年報告されており、むしろ著効する例において、Peri-tumor infiltrationなど一部の肺臓炎が出現しやすい可能性もある。

2.2.3. IP 合併例に対する免疫チェックポイント阻害剤

抗PD-1抗体であるニボルマブの添付文書では、IP合併例に対しては慎重投与と記載されている。蜂巣肺が無く肺機能が保たれている特発性IP（mild IIP）を合併した進行非小細胞肺癌6例のpilot studyが行われ、急性増悪は認められなかった[12]。この結果を受けて、現在第2相試験が進行中である。一方、この研究では、症例数は少ないものの、奏効率50%・病勢制御率100%と高い有効性が示された。また、京都大学の関連施設においてニボルマブを投与された非小細胞肺癌216例の後ろ向き研究では、IP合併例の方が、非合併例よりも奏効率・病勢制御率ともに優れていた [13]。これらの結果からも、IP合併肺癌は、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高い可能性が示唆される。考えられる理由として、特発性肺線維症をはじめとするIPはマイクロサテライト不安定性や喫煙が病因に深く関わっているため、IP合併肺癌では非合併例と比較して体細胞突然変異の数が多い可能性があることが挙げられる[14]。体細胞突然変異の頻度や数が多いがん種・症例では、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高いことが示されており[15]、腫瘍組織中の遺伝子変異量を示す指標であるTumor mutation burden（TMB）は、免疫チェックポイント阻害薬の有力なバイオマーカーの候補として注目されている。

2.2.4. 抗 PD-L1 抗体アテゾリズマブについて

アテゾリズマブは、腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞に発現するPD-L1（programmed death ligand-1）を標的としたモノクローナル抗体である。プラチナダブレット後に増悪した局所進行・転移性非小細胞肺癌患者を対象に、抗PD-L1抗体アテゾリズマブの有効性と安全性をドセタキセルと比較したオープンラベルランダム化多施設共同国際第3相臨床試験OAK試験[16]において、PD-L1の発現状況に関わらず、アテゾリズマブ群のOS中央値は13.8カ月（95%信頼区間：11.8-15.7カ月）、ドセタキセル群のOS中央値は9.6カ月（95%信頼区間：8.6-11.2カ月）であり、アテゾリズマブ群で統計学的に有意なOS延長が示され［ハザード比：0.73（95%信頼区間：0.62-0.87）、P=0.0003］、1年生存割合もアテゾリズマブ群で55%と、ドセタキセル群の41%と比べて優れていた。また、安全性については、OAK試験において両群で発現した有害事象はこれまでに報告されたものと同様であり、アテゾリズマブ群でドセタキセル群に比べ多く発現した有害事象は、筋骨格痛（10.5%対4.3%）、そう痒症（8.2%対3.1%）であった。この結果をもって、本邦では2018年1月19日に、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌を対象に製造販売承認を得た。本剤の注目すべき特徴として、①非小細胞肺癌の二次治療としてPD-L1の発現状況に関わらずドセタキセルを上回る抗腫瘍効果が示された汎用性の高いレジメンであること、そして、②肺臓炎の頻度が、従来の殺細胞性抗癌剤や抗PD-1抗体と比しても低い可能性があること[17]、が挙げられる。

また、前述のTMBはアテゾリズマブの効果予測のマーカーとしても期待されている。アテゾリズマブ単剤の第2相試験であるBIRCH、POPLAR、FILの3試験においてFoundationOne®パネルを用いたTMB評価を行ったところ、PD-L1値に関わらず、TMBとアテゾリズマブの有効性の相関が見られた [18]。さらに、第2相POPLAR試験および第3相OAK試験から得られた血漿標本を用いて、血液中のTMBとアテゾリズマブの有効性との関連性について探索的に解析を行ったところ[19]、血中TMB≧16の158例（27%）ではアテゾリズマブ群でドセタキセル群と比較して有意なPFS延長が示された（HR 0.65, 95%CI 0.47-0.92）のに対して、血中TMB＜16の425例（73%）では有意な差を認めなかった（HR 0.98, 95%CI 0.80-1.20）。

2.2.5. アテゾリズマブは肺臓炎のリスクが低い可能性がある

第3相試験であるOAK試験の結果から、アテゾリズマブは肺臓炎の頻度が従来の免疫チェックポイント阻害薬だけでなく、殺細胞性抗癌剤と比しても低いことが示唆された。免疫チェックポイント阻害薬の肺臓炎の頻度を検討したメタ解析でも、抗PD-L1抗体は抗PD-1抗体と比較して肺臓炎の発症頻度が少なかった[抗PD-L1抗体で1.3%(95%CI 0.8-1.9%)、抗PD-1抗体で3.6%(95%CI 2.4-4.9%)] [17]。

抗PD-1抗体によりPD-1がブロックされると、PD-L2はPD-1以外のbinding partnerとより結合しやすいようにバランスを変化させる。その結果、肺の樹状細胞に発現するPD-L2と、肺間質のマクロファージや肺胞上皮細胞に高発現するrepulsive guidance molecule b (RGMb)との結合が増える [20]。これが、PD-1抗体投与時の肺臓炎発症のメカニズムの一つと考えられ、また、抗PD-1抗体において肺臓炎が多くなる一因と考えられる。一方、抗PD-L1抗体では、PD-L2とPD-1のinteractionへの影響は小さいと考えられる。

2.2.6. 薬物療法による増悪のリスクが低い IP とは

IP合併非小細胞肺癌に対するニボルマブのpilot studyでは、IPを①蜂巣肺が無く、②%FVC>80%と肺機能が保たれているmildな特発性IPに限定しており、進行中の第2相試験でも同様の規準としている [12]。静岡がんセンターにおける、化学療法を受けたIP合併肺癌の後ろ向き研究では、蜂窩肺を認めるusual interstitial pneumonia (UIP) パターンの画像所見を示す症例のほうが化学療法による急性増悪の頻度が高く、また急性増悪による治療関連死も多いと報告されている [1]。しかし、免疫チェックポイント阻害剤に関して言えば、ニボルマブの肺臓炎の検討結果から、背景肺の蜂窩肺の有無が発症・死亡のリスク因子にはならない可能性が示唆されている (*Personal communication) 。また、蜂窩肺の判定は難しく、放射線診断の専門医間であっても結果が一致しないことがしばしばある。前述のニボルマブのパイロット試験および第2相試験の規準では、%FVCの規準が厳しいことと併せて、多くのIP合併例が除外されてしまうため、結果を一般化しにくい可能性がある。そのため、よりわかりやすく一般化しやすい規準で急性増悪のリスクが低い症例を絞込み、試験を行うことが求められる。

神奈川県立循環器呼吸器病センターと浜松医科大学で化学療法を行ったIP合併肺癌85例の後ろ向き検討では、蜂窩肺のあるUIPパターンの画像所見よりも、FVC低値の方が、急性増悪のリスクと関連していた [21]。FVCと急性増悪の関連についての報告は他にも多数あり、Pirfenidoneの市販後調査や、Nintedanibの国際共同無作為化第3相試験 (INPULSIS) のサブグループ解析によると、ベースラインの%FVC (もしくは%VC) > 70%の群では急性増悪の頻度が明らかに少なかった [22, 23]。そのため、増悪リスクの低い患者の絞り込みのため、%FVC > 70%を規準とするのは妥当である。その他の指標として、%DLcoは急性増悪との関連を示したデータが乏しく、また重症度分類として頻用されるGAPモデルも、日本人や韓国人にあてはめると重症度を過小評価してしまうため適用には注意を要するとされており、日本人向けの修正GAPモデルが提唱されている。そのため、現時点ではこれらの指標は患者選択規準には適さないと考えられる。

2.2.7. 試験実施の根拠

すでに IP 合併例を対象にニボルマブのパイロット試験の結果が報告されているが、含まれる症例数や IP の適格規準の厳しさから、結果の一般化が困難と思われる。アテゾリズマブは、進行非小細胞肺癌の二次治療として PD-L1 の発現状況に関わらずドセタキセルを上回る抗

腫瘍効果が示された汎用性の高いレジメンである上に、OAK 試験やメタ解析の結果、および基礎のデータから、抗 PD-1 抗体と比較して肺臓炎を起こしにくい薬剤と考えられ、IP 合併非小細胞肺癌の二次治療以降でより期待される治療選択肢と言える。さらに、IP 合併肺癌は、非合併例よりも免疫チェックポイント阻害薬への期待が大きい集団である可能性がある。これらの理由から、アテゾリズマブは、IP 増悪のリスクをベネフィットが上回る可能性が十分にある薬剤と言え、たとえ添付文書で慎重投与と記載されていても、患者さんに提示すべき有望な選択肢になりうる。

そこで、本試験では、IP を合併した既治療進行期非小細胞肺癌に対する二次治療以降の標準治療の確立のため、多施設共同第 2 相試験による検証を行う。試験の結果を一般化しやすくするため、急性増悪のリスクが少ない IP の絞り込みをよりシンプルでわかりやすい%FVC > 70%に限定し一定の安全性を担保した上で、最も重要なアウトカムである生存期間を主要評価項目として評価し、かつ、重要な副次評価項目として投与後 1 年までの急性増悪の発現割合などに関してもエキスパートによる中央判定を含め詳細に検討する。本試験の結果は、臨床における重要なアンメット・メディカル・ニーズに対して、多大なインパクトを与えることが確実であり、試験を実施する意義は極めて大きい。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 本試験の試験治療レジメン

アテゾリズマブ；1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

2.3.2. 評価項目の設定根拠

薬物療法による既存の IP の増悪割合は 5-20%、致死率は 30-50%と報告されている。そのため、IP 合併例に薬物療法を行う際には、いかに急性増悪を起こさずに管理していくかが重要であり、主要評価項目は急性増悪の発症に関連したものが設定されることが多い。

しかし、免疫チェックポイント阻害剤の場合、投与開始して数ヶ月経過してから肺臓炎が発症することも稀ではなく、”ある時点で区切っての IP の増悪割合” を主要評価項目にするのは困難である。免疫関連有害事象と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の関連が近年報告されており、むしろ著効する例において、Peritumor infiltration など一部の肺臓炎が出現しやすい可能性もある。

抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブは、抗 PD-1 抗体と比較して肺臓炎を起こしにくい薬剤と考えられ、かつ、IP 合併肺癌は、非合併例よりも免疫チェックポイント阻害薬への期待が大きい集団である可能性がある。これらの理由から、アテゾリズマブは、IP 増悪のリスクをベネフィットが上回る可能性が十分にある薬剤と言える。急性増悪のリスクが少ない IP を%FVC により絞込み一定の安全性を担保した上で、最も重要なアウトカムである生存期間を主要評価項目として検証する。また、重要な副次評価項目として投与後 1 年までの急性増悪の発現割合などに関してもエキスパートによる中央判定を含め詳細に検討する。

2.3.3. 本試験の臨床的仮説

アテゾリズマブは、IPを合併した既治療非小細胞肺癌に対して過去の殺細胞性抗癌剤の報告よりも優れた1年生存割合・全生存期間を示し、かつ、急性増悪の発現が少なく安全に実施できる。

2.4. 登録数設定根拠

本試験における主要評価項目は、1年生存割合とした。国立がんセンター東病院の後ろ向き研究では、IP合併非小細胞肺癌に対して二次治療としてドセタキセルを投与した場合のOS中央値は5.1ヶ月、1年生存割合は10%弱であり [2]、これを参考に、リスクの高い集団に投与することも加味して、閾値は15%とした。このデータは、OAK試験やEAST-LCのドセタキセル群のデータと比較してかなり悪く、IP合併例は非合併例と比較しても予後の悪い集団と考えられる。期待値に関しては、通常、閾値10%なら30%程度あれば十分に良好な結果と言える。しかし、本試験のような、リスクの高い可能性がある集団に投与する以上は、もう少し大きな効果を期待したい。OAK試験における1年生存割合はアテゾリズマブ群で55%と、ドセタキセル群の41%と比べて10%以上優れた結果であり、これらを参考にして、期待値を40%と設定した。両側有意水準5%未満、検出力90%以上とした場合の、二項分布に基づく正確な方法による必要症例数は36例となる。若干の不適格例を考慮し目標登録数を38例とする。

2.5. 予定登録数と研究期間

目標登録数：38例
登録期間：ｊRCT登録後から3年（2019年9月～2022年8月）
追跡期間：最終症例登録日より1年（2022年9月～2023年8月）
解析期間：1年（jRCT結果公表まで）
総研究期間：5年（ｊRCTへの結果公表まで）

3. 本試験で用いる規準および定義(肺癌)

組織分類については、肺癌取扱い規約第8版中のWHO分類2015年版に従う。病期分類はUICCによるTNM分類第8版に従う。

3.1. 組織分類の定義（肺癌取扱い規約 第8版）

本試験の対象を網掛けで示す。

1) 腺癌 Adenocarcinoma
2) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
3) 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumours
   - 小細胞癌 Small cell carcinoma
     - 混合型小細胞癌 Combined small cell carcinoma
   - 大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma
     - 混合型大細胞神経内分泌癌 Combined large cell neuroendocrine carcinoma
   - カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumours
     - 定型カルチノイド Typical carcinoid
     - 異型カルチノイド Atypical carcinoid
   - 前浸潤性病変　Preinvasive lesion
     - びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

4) 大細胞癌 Large cell carcinoma
5) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
6) 肉腫様癌 Sarcomatoid carcinoma
   多形癌 Pleomorphic carcinoma
   紡錘細胞癌 Spindle cell carcinoma
   巨細胞癌 Giant carcinoma
   癌肉腫 Carcinosarcoma
   肺芽腫 Pulmonary blastoma
7) 分類不能癌 Other and unclassified carcinoma
8) 唾液腺型腫瘍 Salivary gland-type tumours
   粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma
   腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma
   上皮筋上皮癌 Epithelial-myoepithelial carcinoma
   多形腺腫 Pleomorphic adenoma

3.2. 病期分類の定義（UICC-TNM 分類 第 8 版）

病期分類

病期	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IA1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2 期	T1b	N0	M0
IA3 期	T1c	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0
IIB 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0

	T4	N2	M0
IIIC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV 期	AnyT	Any N	M1
IVA 期	AnyT	Any N	M1a
	AnyT	Any N	M1b
IVB 期	AnyT	Any N	M1c

注)「病変全体径」とはすりガラス成分と充実成分を合わせた最大径を、「充実成分径」とは充実成分の最大径を表す。

TX	潜伏癌
Tis	上皮内癌（carcinoma in situ：肺野型の場合は、充実成分径 0cm かつ病変全体径≦3cm
T1	充実成分径≦3cm
T1mi	微少浸潤性腺癌:部分充実型を示し、充実成分径≦0.5cm かつ病変全体径≦3cm
T1a	充実成分径≦1cm かつ Tis・T1mi に相当しない
T1b	充実成分径＞1cm かつ≦2cm
T1c	充実成分径＞2cm かつ≦3cm
T2	充実成分径＞3cm かつ≦5cm、あるいは主気管支浸潤、臓側胸膜浸潤、肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺・閉塞性肺炎
T2a	充実成分径＞3cm かつ≦4cm
T2b	充実成分径＞4cm かつ≦5cm
T3	充実成分径＞5cm かつ≦7cm、あるいは壁側胸膜、胸壁、横隔神経、心膜への浸潤、同一葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	充実成分径＞7cm あるいは横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節
N1	同側肺門リンパ節転移
N2	同側縦隔リンパ節転移
N3	対側縦隔、対側肺門、前斜角筋または鎖骨上窩リンパ節転移
M1	
M1a	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水、悪性心嚢水
M1b	肺以外の一臓器への単発遠隔転移
M1c	肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移

4. 本試験で用いる規準および定義

4.1. IP の定義

本試験では、対象患者の間質性肺炎を、特発性肺線維症（idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF）および特発性非特異性間質性肺炎（Non-Specific Interstitial Pneumonia; NSIP）からなる、慢性の線維化をきたす間質性肺炎とする。

本来、間質性肺炎の最終診断には、外科的肺生検による病理組織学的検討と、呼吸器専門医・放射線専門医・病理専門医による multidisiplinary discussion が推奨される [24]。しかし、対象となる患者は予後への影響がより大きい進行・再発非小細胞肺癌の治療が優先される状況であること、そもそも外科的肺生検ができる施設は極めて限定されていることを鑑み

て、本試験における間質性肺炎の存在診断やパターン分類は、高分解能 CT（High-Resolution CT; HRCT）による画像所見のみで行うこととする。

4.2. IPF の画像所見

本試験における IPF の画像所見は、Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [25]に従い、HRCT 所見で 4 つのパターン（UIP パターン、Probable UIP パターン、Indeterminate for UIP パターン、Alternative Diagnosis）に分類する。

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous* Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis†	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	Subpleural and basal predominant Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion ("early UIP pattern") CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology ("truly indeterminate")	Findings suggestive of another diagnosis, including: • CT features: ○ Cysts ○ Marked mosaic attenuation ○ Predominant GGO ○ Profuse micronodules ○ Centrilobular nodules ○ Nodules ○ Consolidation • Predominant distribution: ○ Peribronchovascular ○ Perilymphatic ○ Upper or mid-lung • Other: ○ Pleural plaques (consider asbestosis) ○ Dilated esophagus (consider CTD) ○ Distal clavicular erosions (consider RA) ○ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ○ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)

（Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. より引用）

4.3. 特発性 NSIP の画像所見

非特異性間質性肺炎（NSIP）は病理組織学上で IPF/UIP に分類できない多くの疾患を含む診断名である。NSIP の HRCT 所見をみると、気管支血管束周囲、区域性あるいはびまん性に広がる異常陰影を認める。つまり、IPF/UIP では胸膜直下に陰影分布を認めるのに対して、NSIP では胸膜直下の病変の欠如（末梢側が spare されている）が特徴である。そして、NSIP の陰影は、すりガラス影または網状影が重層した所見が主体で、時にコンソリデーション（浸潤影）が混在する。また、所見が肺全体に分布し時間的、空間的に均一である。

4.4. 肺臓炎と IP 急性増悪との区別

アテゾリズマブ投与開始後に肺野に新規の陰影が出現し、感染や心不全・過剰輸液、癌性リンパ管症の増悪がないと主治医が判断したものを、本試験における肺臓炎と定義する。その中で、以下 4.5 に明記する定義をすべて満たし、かつ中央判定により既存の IP の急性増悪と判断されたものを、本試験における IP 急性増悪のイベントとして扱う。

4.5. 本試験における IP 急性増悪の定義

以下のすべてを満たす場合を IP の急性増悪と定義する。

1) 1 か月以内の経過で起こる呼吸困難の急性増悪または発症。

2) 胸部 CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションが出現する。

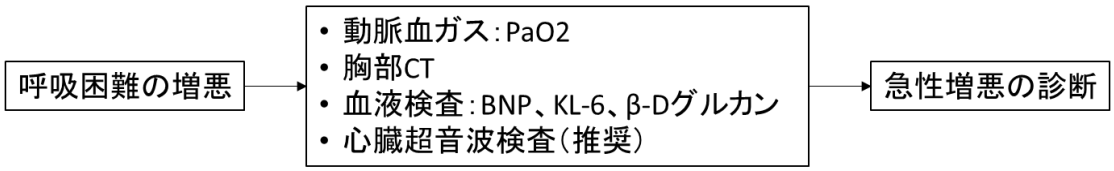
3) 増悪が心不全や過剰輸液では説明できない。
4) 明らかな癌性リンパ管症の増悪がない。

4.6. 急性増悪の診断のために行う検査

急性増悪が疑われる時は可能な限り以下の検査を行う。

1) 動脈血液ガス分析：PaO_2
2) 胸部 CT（単純 CT でも可、スライス厚 5mm以下）※安全に施行できる場合は、高分解能 CT（スライス厚 2mm 以下）を推奨
3) 血液検査：BNP（NT-proBNP で代用可）、KL-6、β-D グルカン
4) 心臓超音波検査（推奨）

診断手順：



5. 患者選択規準

5.1. 適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

1) 細胞診、もしくは組織診で病理学的に非小細胞肺癌と確認されている。
2) 切除不能な 3 期/4 期/術後再発である。
3) プラチナダブレットを含む 1 レジメン以上の治療歴がある。
4) 慢性の線維化をきたす IP を合併している（以下の 4 項目を満たす）。
   ① HRCT で、UIP パターンを示唆する胸膜下・肺底部優位の網状影、もしくは、NSIP パターンを示唆する気管支血管束に沿う陰影がある
   ② 薬剤や膠原病、塵肺、過敏性肺臓炎など、IP の明らかな原因が無い
   ③ %FVC ＞ 70%
   ④ %DLco ＞ 35%
5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上（上限なし）である。
6) ECOG Performance status（PS）が 0-1 である。
7) RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変、または評価可能な測定不能病変を有する。
8) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日 14 日前の同一曜日は可）が以下のすべてを満たす。
   ① 好中球数（分節核球＋桿状核球）≧1,000 /mm^3
   ② ヘモグロビン≧8.0 g/dL
   ③ 血小板数≧7.5×10^4/mm^3
   ④ 総ビリルビン≦1.5 mg/dL
   ⑤ AST≦100 IU/L
   ⑥ ALT≦100 IU/L

⑦ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
⑧ SpO_2≧90% （room air）

9) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている
10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

5.2. 除外規準

1) IP の急性増悪歴がある。
2) 免疫チェックポイント阻害薬の投与歴がある。
3) プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超えるステロイド剤や免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリンなど）の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
4) 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（ただし、①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、および、②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レジメンの投与を受けている患者に関しては、本試験に適格とする）
5) 有症状の脳転移や髄膜炎を有する。
6) 活動性の肝疾患を有する。
7) 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。
8) 活動性の重複がん※1 を有する。
9) 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験のプロトコール治療中に妊娠を希望する場合。
10) 本試験のプロトコール治療中の避妊に同意しない。
11) 肺野や縦隔に対する放射線照射歴がある。
12) 重篤な薬物アレルギーを有する。
13) その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

※1 活動性の重複がんとは同時性重複癌および無病期間が 3 年以内の異時性重複癌であり局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は含めないこととする。

6. プロトコール治療計画

6.1. 使用薬剤情報

一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組み換え）注射液
商品名：テセントリク点滴静注 1200mg
製薬会社：中外製薬
効能・効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法：

1. 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者：カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用
2. 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

用量：1 回 1200mg、3 週間間隔で点滴静注

本研究で用いる医薬品は保険診療内で処方されるものであり、各実施施設の薬剤部等で他の医薬品と同様に適切に管理されているものを用いる。

6.2. 治療計画

アテゾリズマブ；1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

1 コースは 3 週間とし、中止規準に該当するまで継続する。

6.3. 治療開始

プロトコール治療の 1 コース目は登録後 7 日以内（同一曜日は可）に開始する。祝祭日による遅延は許容する。7 日を超えてプロトコール治療を開始した場合は、その理由を報告する。コース開始規準(表 6.5)は第 1 コース開始時には適用しない。

6.4. 治療前中止

何らかの理由により投与前にプロトコール治療を開始できないと判断した場合、プロトコール治療前中止とし、治療終了報告に詳細を記載し、速やかに提出すること。登録後治療開始までに臨床検査値などが悪化して適確規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

6.5. 投与規準

2 コース目以降は、コース開始当日もしくはその前日に、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。コース開始規準を満たさない場合はコース開始を延期する。次コース投与予定日より 22 日以内に投与を開始できなかった場合は中止する。

表 6.5.　コース開始規準

項目	投与規準
PS	0 － 1
体温（腋窩温）	≦38 ℃
好中球数	≧1,000/mm^3
ヘモグロビン	≧8.0ｇ/dL
AST	≦100IU/L
ALT	≦100IU/L
総ビリルビン	≦2.0 mg/dL
血清クレアチニン	≦1.5 mg/dL
疲労・倦怠感・悪心・脱毛・便秘・アミラーゼ上昇・高血糖・皮膚障害	≦Grade 2
肺臓炎	発現なし*1
上記以外の非血液毒性*2	≦Grade 1

*1 肺臓炎発現なしとは、Grade1 以上のすべての肺臓炎を認めない状態を指す

*2 特に、肺、肝臓、消化管、無症候性内分泌、眼、心筋炎、神経障害の免疫関連有害事象に関して注意を要する

6.6. プロトコール治療中止規準

プロトコール治療中止日は、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、画像診断により増悪が確認された場合は画像検査日、それ以外の場合は研究責任医師/研究分担医師がプロトコール治療中止と判断した日とする。

以下の規準に該当した場合にプロトコール治療中止とする。

1) RECIST ver1.1 による PD の確認もしくは明らかな増悪が臨床的に確認された場合。(※ただし、RECIST PD と判断した後も主治医判断で後治療として治療継続を許容する。)
2) IP の急性増悪と判断された場合。
3) 前コース day1 から day43 以内にコース開始規準を満たさない場合。開始規準を満たしても day44 以降の投与は不可とする。ただし、祝祭日による遅延は許容する。
4) 以下の免疫関連有害事象を認めた場合。
   ① Grade 3 以上の肺臓炎、肝機能障害・肝炎、神経障害、腎機能障害、眼、心筋炎
   ② Grade 4 以上の大腸炎・下痢、膵炎、汎下垂体機能低下症、皮膚障害
   ③ Grade 1 以上の脳炎・髄膜炎、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
5) Grade 3 以上のアレルギー反応を認めた場合
6) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
7) プロトコール治療中の死亡。
8) 登録後、不適格が判明した場合。
9) その他、主治医が治療継続不可能と判断した場合。

6.7. 併用療法および支持療法

6.7.1. 推奨される併用療法･支持療法

1) HBs 抗原陰性で HB c 抗体陽性 and/or HB s 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) 肺障害

低酸素血症の程度に応じた酸素投与、副腎皮質ステロイド薬の投与を行う。感染による肺炎が否定できない場合には、抗生物質を併用する。

6.7.2. 許容される併用療法･支持療法

特発性肺線維症に対する抗線維化薬であるピルフェニドンおよびニンテダニブの併用は許容する。ニンテダニブの第Ⅲ相国際共同試験である INPULSIS 試験において、ニンテダニブはプラセボに対して、試験参加医師の評価に基づく特発性肺線維症の急性増悪発現の低下が示唆されたが、統計学的有意差は無かった[26]。さらに、ニンテダニブは血管新生阻害薬としての作用も有するが、既治療の進行非小細胞肺癌を対象とした LUME-Lung1 試験でドセタキセルへの上乗せにより無増悪生存期間の有意な延長を認めたものの、全生存期間の有意な延長が認められず[27]、本邦では非小細胞肺癌の薬剤としては承認されていない。

デノスマブやビスホスホネート系薬剤、オピオイドなど症状緩和に用いる薬剤、および合併症に対する治療薬の併用は、用いる免疫チェックポイント阻害剤との相互作用がない限り許容する。

肺障害をはじめとした免疫関連有害事象の治療として、重症例に対してはステロイドによる治療に加え、免疫抑制剤（インフリキシマブ、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフ

ェチル）や免疫グロブリンの投与を考慮する。また、ステロイド投与が長期化する場合には、ニューモシスチス肺炎の発症抑制のためスルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与を検討する。

6.7.3. 許容されない併用療法･支持療法

プロトコール治療中は、原病に対する放射線療法(原発巣および転移巣)、手術療法、プロトコール治療以外の抗がん剤治療、ステロイド以外のホルモン療法（糖尿病に対するインスリン注射や、甲状腺ホルモンの補充療法は許容する)、免疫療法を行わない。

6.7.4. 後治療

プロトコール治療を毒性または患者希望にて中止した場合、肺癌の増悪（PD)、再発を確認するまでは肺癌に対する抗癌剤治療は原則として実施しない。ただし、患者の希望および利益を優先する場合はこの限りではない。プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として研究事務局へ相談する事。「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。相談内容、意思決定の経緯は CRF に記載する事。増悪や再発後の治療は自由とする。

7. 予測される有害事象

7.1. 有害事象の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

7.2. アテゾリズマブの予想される有害事象

国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）における、全 Grade の主な有害事象は、疲労（26.8%)、食欲減退（23.5%)、咳嗽（23.2%)、呼吸困難（19.4%)、無力症（19.0%）などがある。

また、同試験における主な免疫関連有害事象は、以下の通りである。

（中外製薬株式会社　適正使用ガイドより抜粋）

8. 評価項目･臨床検査

各患者の治療期間は、初回投与開始日から、最終治療コース投与終了から１ヵ月後までの期間とする。各患者の追跡期間は最終登録終了後１年とする。

主要評価項目：１年生存割合
副次評価項目：投与開始から１年までの IP 急性増悪の発生割合（次治療の有無は問わない）

全生存期間
無増悪生存期間（Investigator-reported）
奏効割合
治療成功期間
全観察期間における IP 急性増悪および肺臓炎による死亡率
安全性

8.1 登録前評価項目

8.1.1 登録までに評価する項目

1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
2) 随時血糖、HbA1c、TSH、FT4 または FT3、ACTH、コルチゾール
3) 抗核抗体
4) 腫瘍組織の PD-L1 発現（22C3 抗体を用いて測定、測定できる検体がない場合は不明とする）

※腫瘍組織の EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子検査、ROS1 遺伝子検査、BRAF(V600E)検査は必須ではないが、日常診療に準じて、出来る限り行っておくことが望ましい

8.1.2 登録前 28 日以内に評価する項目

1) 脳造影MRIまたは脳造影CT（アレルギーなどで施行できない場合には単純CT、単純MRIも可）
2) 胸腹部造影 CT（両側肺野条件の HRCT を含む。アレルギーなどで施行できない場合には単純 CT も可）
3) 精密肺機能検査： FVC、%FVC、DLco、%DLco 予測値
4) 安静時 12 誘導心電図

8.1.3 登録前 14 日以内に評価する項目

1) 全身状態：PS（ECOG）、身長、体重
2) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、Amy、CK、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
4) IP マーカー：KL-6
5) 尿検査：尿蛋白定性
6) 経皮的酸素飽和度（SpO_2）
7) 動脈血酸素分圧（PaO_2）
8) 胸部 X 線（正面）
9) 自他覚所見（CTCAE v5.0 日本語訳で記載）

【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 呼吸困難、咳嗽、嗄声、肺感染、肺臓炎
【胃腸障害】 悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、下部消化管出血
【皮膚および皮下組織障害】 多形紅斑、水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒症
【代謝および栄養障害】 食欲不振、低ナトリウム血症、低血糖、高血糖
【一般・全身障害および投与部位の状態】 発熱、倦怠感、四肢浮腫
【臨床検査】 クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、体重減少
【血液およびリンパ系障害】 発熱性好中球減少症、好酸球増加
【心臓障害】 動悸、洞性頻脈
【血管障害】 低血圧
【神経系障害】 意識レベルの低下、頭痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、重症筋無力症
【筋骨格系および結合組織障害】 筋肉痛、背部痛

【生殖系および乳房障害】 無月経、乳汁分泌障害

8.2. プロトコール治療中の検査および評価項目

8.2.1. 各コース投与前に評価する安全性評価項目

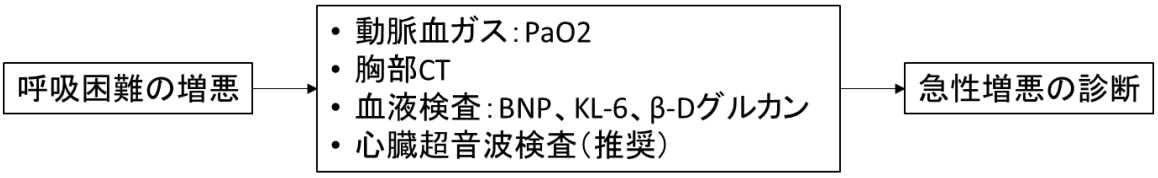
1) PS、体重、血圧
2) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
3) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、LDH、ALP、Amy、CK、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP
4) 随時血糖
5) 甲状腺ホルモン【2 コースに一度、奇数コース（1, 3, 5…）投与前】：TSH、FT4 または FT3
6) 尿検査：尿蛋白定性
7) 経皮的酸素飽和度（SpO_2）
8) 胸部 X 線（正面）
9) 自他覚所見（CTCAE v5.0 日本語訳で記載）

【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 呼吸困難、咳嗽、嗄声、肺感染、肺臓炎
【胃腸障害】 悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、下部消化管出血
【皮膚および皮下組織障害】 多形紅斑、水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒症
【代謝および栄養障害】 食欲不振、低ナトリウム血症、低血糖、高血糖
【一般・全身障害および投与部位の状態】 発熱、倦怠感、四肢浮腫
【臨床検査】 クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、体重減少
【血液およびリンパ系障害】 発熱性好中球減少症、好酸球増加
【心臓障害】 動悸、洞性頻脈
【血管障害】 低血圧
【神経系障害】 意識レベルの低下、頭痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、重症筋無力症
【筋骨格系および結合組織障害】 筋肉痛、背部痛
【生殖系および乳房障害】 無月経、乳汁分泌障害

8.2.2. 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 呼吸困難が増悪した場合
   - 動脈血液ガス分析：PaO2
   - 胸部CT（単純CTでも可、スライス厚5mm以下）※安全に施行できる場合は、高分解能CT（スライス厚2mm以下）を推奨
   - 血液検査：BNP（NT-proBNPで代用可）、KL-6、β-Dグルカン
   - 心臓超音波検査（推奨）

（参考）急性増悪の診断手順：



2) 不整脈がみられた場合
- 安静時 12 誘導心電図

8.2.3. 有効性評価項目

治療開始日を起算日として、開始後 6 か月間（24 週）は 6 週毎（-1 週から＋1 週)に以下の検査を行い、腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。開始後 6 か月（24 週）経過後は 9 週毎(-1 週から+1 週)に変更する。

1) 胸腹部造影 CT（両側肺野条件の HRCT を含む）（アレルギーなどで施行できない場合には単純 CT も可）
2) 骨や脳など胸腹部 CT の撮像範囲に含まれない非標的病変については、症状が出現した場合や新病変が疑われる場合に適宜、頭部 CT、MRI、骨シンチ、PET 検査を実施することとし 6 週毎（開始後 6 か月経過後は 9 週毎）の検査は必須とはしない。

8.3. プロトコール治療中止後の検査

本試験は副次評価項目の「投与開始から 1 年までの IP 急性増悪の発生割合（次治療の有無は問わない）と安全性」を評価するため、治療開始から 1 年未満に中止となった症例については、24 週までは 6 週毎（±1 週）24 週経過後は 9 週毎（±1 週）（投与開始から 1 年の間の期間内）においては通常の診療に加えて胸部レントゲン検査を行い、肺臓炎の出現の有無について注意して観察する。肺臓炎の出現（Grade 問わず）を認めた場合は 9.3.1. 3）に準じて緊急報告を行う。

・以下は必要に応じて実施する。

1) 呼吸困難が増悪した場合：8.2.2. 1）に準ずる
2) 不整脈がみられた場合 ：8.2.2. 2）に準ずる

8.4. プロトコール治療中止後の有効性評価

1) 総合効果で PD もしくは「臨床的に明らかに増悪」（臨床的増悪）と判定されていない場合、増悪もしくは死亡が確認されるまで治療開始後 6 か月（24 週）間は 6 週毎、6 か月（24 週）経過後は 9 週毎に以下の検査を行い、腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。毒性や患者拒否などの理由により一度は治療が中止されたが、毒性の回復などにより、腫瘍増悪前にアテゾリズマブの治療が再開された場合もイベントと打ち切りは同様に行う。すなわち、最初の治療中止時点や、アテゾリズマブの再開日で打ち切りとしない。ただし、腫瘍増悪前にアテゾリズマブ以外の後治療が開始された場合、後治療開始時点を打ち切りと定義し、腫瘍増悪の有無の評価は終了とする。
   - 胸部 X 線（正面）
   - 胸腹部造影 CT（両側肺野条件の HRCT を含む）（アレルギーなどで施行できない場合には単純 CT も可）

2) 総合効果で PD、再発 もしくは「臨床的に明らかに増悪」（臨床的増悪）と判定された場合、以後の検査については規定しない

8.5. 後治療、予後に関する情報

1) IP の急性増悪発現日、または、IP の無増悪の最終確認日
2) 肺癌に対する後治療の有無と治療内容、開始日
3) IP に対する後治療の有無と治療内容（ニンテダニブ、ピルフェニドン、ステロイド、免疫抑制剤）、開始日
4) 死亡日または最終生存確認日
5) 死亡の場合はその死因

8.6. スタディーカレンダー

	登録前		プロトコール治療中			プロトコール治療中止後	
			各コース投与前	6 週毎（24 週後-は 9 週毎）		通常診療に準ずる	呼吸困難増悪時
身体所見							
身長	○[14]						
体重	○[14]		○				
PS	○[14]		○				
血圧			○				
自他覚所見	○[14]		○				
臨床検査							
末梢血算	○[14]		○				
血液生化学	○[14]		○				
KL-6	○[14]						○
HBs 抗原・抗体, HBc 抗体, HCV 抗体	○[前]						
抗核抗体	○[前]						
甲状腺ホルモン	○[前]		○[奇]				
随時血糖	○[前]		○				
尿検査	○[14]		○				
BNP（NT-proBNP で代用可）							○
β-D グルカン							○
SpO_2	○[14]		○				
PaO_2	○[14]						○
FVC, %FVC	○[28]						
DLco, %DLco	○[28]						
安静時 12 誘導心電図	○[28]						
腫瘍組織の PD-L1 発現（測定できる検体がない場合は不明とする）	○[前]						
画像検査							
胸部 X-P	○[14]		○			▲	
脳造影 MRI または造影 CT（アレルギーなどで施行できない場合には単純も可）	○[28]			◇		◇	

胸腹部造影 CT（アレルギーなどで施行できない場合には単純も可）	○[28]			○		●	□
心臓超音波検査							△

○：必ず実施（○[前]：登録までに実施、○[14]：登録前 14 日以内に実施、○[28]：登録前 28 日以内に実施、○[奇]：2 コースに一度、奇数コース（1, 3, 5…）投与前に実施）

◇：測定可能病変や評価可能な測定不能病変がある時、もしくは臨床的に必要と判断された場合に実施

●：増悪もしくは死亡が確認されるまで、治療開始後 6 か月（24 週）間は 6 週毎、6 か月（24 週）経過後は 9 週毎に実施

□：単純 CT でも可、スライス厚 5mm以下　※安全に施行できる場合は、高分解能 CT（スライス厚 2mm 以下）を推奨

▲：投与開始から 1 年未満で治療中止症例は 23 週までは 6 週毎（±1 週間）以後は 9 週毎に実施

△：推奨される検査

9. 疾病等(有害事象)報告

「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象（臨床研究法上の「疾病等」）が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師（研究代表者）に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html
で最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

有害事象とは治療や処置に際して観察される、臨床研究の実施の有無に関わらず発生した全ての好ましくない意図しない徴候、症状、疾患をさす。なお、臨床研究法における（特定）臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等を含む。

9.1. 有害事象の評価

Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。

プロトコール治療で用いる薬剤で予測される有害事象は、薬剤添付文書の最新版を参照。

9.2.　重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

1)　死亡

①　登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡

②　プロトコール治療中またはプロトコール治療の最終投与日から 30 日以内のすべての

死亡（プロトコール治療との因果関係の有無は問わない）

③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

2) 死亡につながるおそれのある疾病等

① プロトコール治療中またはプロトコール治療の最終投与日から 30 日以内に発生した Grade4 の有害事象（下表の事象を除く）

② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象（下表の事象を除く）で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

有害事象において緊急報告対象から除かれる事象

SOC※(CTCAE ver5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	コレステロール高値、GGT 増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振、低アルブミン血症

※SOC：System Organ Class（器官別大分類）

3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等で因果関係が否定できないもの

① プロトコール治療中またはプロトコール治療の最終投与日から 30 日以内に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となったもので、因果関係が否定できないもの

② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

※「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
- 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
- その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長

4) 障害 5)障害につながるおそれのある疾病等

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、先天異常を来すもの、あるいはそのおそれのあるものと定義する。

6)　1)～５)に準じて重篤である疾病等
7)　後世代における先天性の疾病または異常

9.3.　実施医療機関の研究責任医師の報告義務と報告手順

9.3.1 緊急報告

9.2 で規定した重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに実施医療機関の研究責任医師に伝える。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。

本試験は特定臨床研究に該当することから、認定臨床研究審査委員会（以下、CRB）への報告が必要となるが、当該試験は未承認・または適応外の医薬品を用いる特定臨床以外の特定臨床研究に該当することから、厚生労働大臣への報告は不要となる。

1)　死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

一次報告：

重篤な有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に、CRB 宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８)」の所定事項を可能な範囲で記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付し、報告する。

二次報告：

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に、詳細な情報を CRB 宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８)」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

2) 治療のために医療機関へ入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等で因果関係が否定できないもの

重篤な有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に、詳細な情報を CRB 宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８)」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

3)その他医学的に重要な状態と判断される有害事象（肺臓炎）

Grade 3 以上、もしくは、Grade 3 未満でも CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションを認める肺臓炎は、入院の有無、因果関係の有無に関わらず、全て緊急報告を行う。

重篤な有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に、詳細な情報を CRB 宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８)」に記入し、電子メール又は FAX でデータセンターに送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること

妊娠に関する情報を得た場合は「(様式 2) 妊娠に関する報告書」に記入し情報を知り得てから 72 時間以内に報告する事。

4)追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は CRB 宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８）」に記入し随時報告する。

表 9.3.1　緊急報告の対象となる有害事象とデータセンター（研究代表医師/研究事務局）への報告期限のまとめ

〈プロトコール治療中又はプロトコール治療の最終投与日から 30 日以内〉

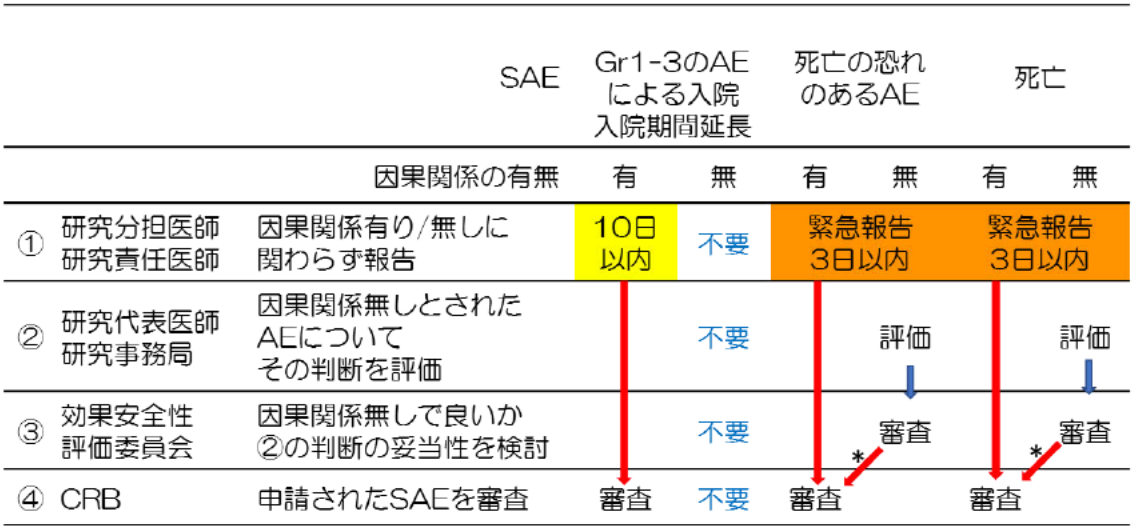
因果関係	Grade 1-3、入院あり	肺臓炎※	Grade 4	死亡
あり	初回 10 日以内 追加：随時	初回 10 日以内 追加：随時	一次報告：72 時間以内 二次報告：7 日以内 追加報告：随時	
なし	不要			

〈最終治療日から 31 日以降〉

因果関係	Grade 1-3、入院あり	肺臓炎※	Grade 4	死亡
あり	初回 10 日以内 追加：随時	初回 10 日以内 追加：随時	一次報告：72 時間以内 二次報告：7 日以内 追加報告：随時	
なし	不要		不要	

※プロトコール治療中または追跡期間中に発生した肺臓炎で、Grade 3 以上、もしくは、Grade 3 未満でも CT で両側すりガラス影またはコンソリデーションを認めるもの、は因果関係を問わず報告を要する。

表 9.3.2　緊急報告の対象となる有害事象報告の報告期限のまとめと報告後の評価審議フロー



【緊急報告連絡・送付先】

TORG データセンター

[redacted]

データセンターで受領した緊急報告は、内容が網羅されているかを確認し、すみやかに、研究事務局/研究代表医師へ報告をする。

9.3.2 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる因果関係がある、または否定できない有害事象が発生した場合、研究責任医師は、規定に従い実施医療機関の管理者に報告する。なお、「医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律」に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告※1、実施医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの実施医療機関の規定に従って研究責任医師の責任において適切に行なうこととする。

※1厚生労働大臣への報告先：医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課

FAX：0120-395-390　　Email：anzensei-hokoku@pmda.go.jp

書式：独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pmda）ホームページよりダウンロード可能

9.4. 研究代表医師／研究事務局の責務

9.4.1. 登録停止と実施医療機関への緊急通知の必要性の有無の判断

緊急報告の発生した実施医療機関の研究責任医師から報告を受けたデータセンターは、速やかに研究事務局/研究代表医師へ報告を行う。報告を受けた研究事務局/研究代表医師は報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、効果・安全性評価委員会とも協議の上、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全実施医療機関に連絡）や実施医療機関への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや実施医療機関への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（電子メール可）による連絡も行う。

9.4.2. 効果･安全性評価委員会、CRB、厚生労働大臣への報告

<u>1）研究代表医師/研究事務局から効果・安全性評価委員会へ審議依頼</u>

緊急報告された有害事象のうちGrade 4の非血液毒性および死亡に対しては、研究責任医師により<u>因果関係なし</u>と判断された場合でも、研究事務局/研究代表医師が実施医療機関からの報告に基づき当該有害事象の因果関係を再判定する。研究事務局/研究代表医師は、臨床研究法施行規則に定められたCRB宛ての「医薬品疾病等報告書（統一書式８）」に研究事務局/研究代表医師としての見解（因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む）などを記載するとともに、今後の対策（試験の続行/中止の判断を含む）と有害事象に対する対応の妥当性についての意見書を添えてデータセンターを通じて効果・安全性評価委員会へ審議依頼をする。また、本試験において最も注意を要する有害事象である肺臓炎に関して、ストッピングルールを設定する（19-2. ストッピングルールの設定を参照）。

10例登録の時点で、肺臓炎に関して効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する。また、それ以外のタイミングでも、必要に応じて研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができる。

この効果安全性評価委員会での審議により当該有害事象との<u>因果関係が否定できない</u>と判断された場合はCRBへ報告を行う。一方、効果安全性評価委員会での審議により当該有害事象との因果関係が否定できると判断された場合には、CRBへの報告義務は発生しない。

本試験の対象は、高リスクな患者であり、治療関連死亡が発生する毎に効果・安全性評価委員会に報告を行い、試験継続の可否について判断を仰ぐ（審査中、登録は継続する。）

2) CRB への報告

研究代表医師/研究事務局は、実施医療機関から緊急報告された因果関係が否定できない有害事象のうち、以下の表で報告対象に該当等すると判断された場合は、CRB に報告を行う。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、データセンターを通じて CRB に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	30 日以内	15 日以内	30 日以内	15 日以内	15 日以内	15 日以内
なし	報告不要					

3) 追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を臨床研究法施行規則に定められた CRB 宛ての「疾病等報告書」に記入し、速やかに TORG 事務局に電子メール又は FAX で送付する。一次報告の際、CRB に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

9.5. 実施医療機関への通知

研究代表医師/研究事務局は、CRBに報告を行った場合、審査・勧告内容についてデータセンターを通じ実施医療機関の研究責任医師に通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、CRBによる審査を待たずに通知する。CRBへの報告を行わなかった場合も、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断についてデータセンターを通じ文書（電子メール可）にて通知する。

9.6. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表医師/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートで有害事象の発現件数や重症度を確認し、実施医療機関へのレター配信等の措置の必要性を検討する。

9.7. 共同医療機関の研究責任医師の対応

本試験の共同医療機関の研究責任医師は、研究代表医師／研究事務局の指示に従って、当該有害事象が CRB への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

9.8. 効果安全性評価委員会の対応

効果・安全性評価委員会は、研究責任医師/研究事務局の求めに応じて、研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を審査・検討し、有害事象とプロトコール治療の因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコール改訂の要否、その他必要な対応について判断を行なう。判断結果は研究事務局/研究代表医師へ勧告する。

9.9. 薬剤提供企業への安全性情報の報告

TORG 事務局は、緊急報告義務のある有害事象に関する報告書（情報を入手してから 72 時間以内）及び定期モニタリングレポート（年 2 回）に関して、中外製薬株式会社に報告する。

10. 探索的バイオマーカー研究

10.1. 目的

IP 合併非小細胞肺癌の組織・細胞検体における TMB および MSI の有無を明らかにするとともに、これらのマーカーがアテゾリズマブの有効性の評価の上で有効かどうかを検討する。

10.2. 対象

バイオマーカーの測定の検体は、腫瘍組織・腫瘍細胞である。日常診療で得られた腫瘍組織・腫瘍細胞の提供は任意であり、対象は同意を得られた患者のみとする。

10.3. 検体の種類・質および採取時期、処理方法

- 腫瘍組織・腫瘍細胞の提供は任意であり、同意が得られたら、日常診療で得られた検体（例えば診断や手術治療など）の残余検体を提出いただく。
- 検体は、試験治療前に採取された腫瘍組織で、胸水、腹水についてはセルブロック可。
- ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）された組織、細胞より厚さ 4μm の切片を 15 枚、可能であれば 20 枚（検体が小さく、切出し困難であれば 15 枚以下でも可）。

10.4. 測定項目

- TMB
- 変異解析
- MSI

10.5. 測定方法

- 測定はタカラバイオ株式会社（滋賀県草津市野路東七丁目 4 番 38 号）に外注する。
- 腫瘍組織、腫瘍細胞の FFPE 検体（以下、腫瘍検体）から抽出した DNA を用いて、Oncomine Tumor Mutation Load Assay（ThermoFisher Scientific 社）を用いた遺伝子変異プロファイリングと TMB の測定、及びフラグメント解析による MSI の評価を行う。

10.6. 検体の送付

10.3.で処理を施した腫瘍検体を冷蔵で保存機関である神奈川県立がんセンター臨床研究所宛に送付する。

【腫瘍検体送付先】
氏名: 中村圭靖
施設: 神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部
住所: 〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2
電話: [redacted]
E-mail: [redacted]
E-mail: [redacted]

腫瘍検体は、保存機関である神奈川県立がんセンターから、測定機関であるタカラバイオ株式会社（滋賀県草津市野路東七丁目 4 番 38 号）にまとめて送付する。

10.7. 保存機関における検体の保存および破棄

腫瘍検体保存場所は、神奈川県立がんセンター臨床研究所とする。腫瘍検体は遮光室温下で保存する。腫瘍検体保存場所のセキュリティーは臨床研究所入り口のオートロック、及び研究室の入り口の施錠により保たれる。腫瘍検体保存責任者を神奈川県立がんセンター宮城洋平とする。腫瘍検体は腫瘍検体保管表（登録番号、検体採取日、検体受取日、保管場所を記載）とともに保管される。腫瘍検体の保存期間は本試験の最終解析より 5 年間とする。保存期間を過ぎた腫瘍検体は、破棄される。また患者より同意の撤回があった場合、腫瘍検体の取り違え・混入が起こった場合でも、必要に応じ腫瘍検体は破棄される。腫瘍検体の廃棄の際はラベルの登録番号を消去する。同意の撤回等により破棄すべき腫瘍検体が、参加施設で保管されている場合、各施設の担当医師が破棄する。

腫瘍検体はタカラバイオ株式会社に届けられ測定に使用されるが、測定終了後の残余の腫瘍検体は保存機関（神奈川県立がんセンター）に転送される。

10.8. 腫瘍検体使用についての同意撤回

患者が、提供した検体の使用について同意を撤回した場合、その検体を処分/廃棄し、解析に使用しない。ただし、同意撤回時に既に研究結果が発表されていた場合にはこの限りではない。

10.9. 遺伝子情報の開示

本試験で得られる遺伝子変異情報やその治療効果との関係は研究段階にあり確定的なものではないので、原則として患者に遺伝子変異情報は開示しない。ただし主治医が開示することが患者にとって有益であると判断し、かつ測定解析が終了していた場合に限り、あくまで未承認の測定方法による測定結果として開示可能である。

10.10. 生殖細胞系列の遺伝子異常について

本試験は、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異、いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を解析する研究である。しかし、解析の結果、極めて低頻度ながら、

偶発的に患者本人もしくは血縁者の生命に重大な影響を与え得るような、生殖細胞系列の遺伝子異常を疑う所見が得られる可能性がある。ただし、本試験で使用する遺伝子変異プロファイリングパネルである Oncomine tumor mutation load assay は研究用であり、薬事承認を受けた臨床検査ではない。また、参照配列として当該患者の正常ゲノムを同時に直接解析するものではないので、特に、生殖細胞系列の遺伝子異常の検出に関しては精度や確実性の点で信頼性に乏しい。以上の理由で、原則として情報の開示はしない。ただし、得られた偶発的所見が臨床的に重要と考えられた場合には、研究事務局は担当医と相談の上、患者及びその家族の状況や希望、当該施設の診療体制などを充分に考慮して、結果を開示するか否かを検討する。なお患者及び家族へ結果を開示する場合には、その方法を慎重に検討する。担当医は、研究事務局と相談した結果に従って、院内または院外の遺伝カウンセリングや遺伝外来へ紹介できる体制を整える。

11. 有効性と安全性の解析

11.1. 解析対象集団

定期モニタリング・最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。各症例の取り扱いは、データ固定前にデータセンターと研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

解析対象集団	定義
全登録例	本試験に登録されたすべての症例。
全治療例	登録された症例のうち、プロトコール治療の一部又は全部が行われた全症例。
最大の解析対象集団（FAS）	全登録例のうち、以下の規準を満たす症例を除いた症例。 1. プロトコール治療が全く行われなかった症例 2. 登録後に本試験の重要な患者選択基準を満たしていないことが判明し解析に含めることが不適当であると判断された症例。 。
腫瘍縮小評価可能例	FAS のうち、登録時に測定可能病変が認められた症例。

- 有効性評価項目は、FAS を主たる解析対象集団として解析を行う。腫瘍縮小効果のみ、腫瘍縮小評価可能例における解析を行う。
- 安全性評価項目は、全治療例について解析を行う。
- 患者背景は、全治療例および FAS について解析を行う。
- それ以外の項目は FAS について解析を行う。

11.2. 1 年生存割合

登録日を起算日として 1 年後の時点で生存している症例の割合。

11.3. 投与開始から 1 年までの IP 急性増悪の発生割合

登録日を起算日として 1 年後までの間に「4.5. で規定した IP の急性増悪」をきたした症例の割合。IP の急性増悪の判断は急性増悪中央判定委員会（21.6. 急性増悪中央判定委員会を参照）にて確認し判断した結果にて算出する。

11.4 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—：Revised RECIST guideline（version 1.1)」に従った以下の手順により行う。

11.4.1. 奏効割合

腫瘍縮小評価可能例を分母とし、最良総合効果が CR または PR のうちいずれかである症例の割合とする。

11.4.2. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT（スライス厚 5 mm 以下）により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

11.4.3. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変（measurable lesion）とする。

1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変（非リンパ節病変）
   ① スライス厚 5 mm 以下の CT にて最大径 10 mm 以上
   ② ①を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
   ③　他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①を満たす嚢胞性転移病変
2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変

（短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない）

上記以外のすべての病変を測定不能病変（non-measurable lesion）とする。

11.4.4.　標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径（非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径）の大きい順に 5 つまで、1 臓器*あたり最大 2 個までを選択して標的病変（target lesion）とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ（reproducible repeated measurement）を考慮して選択する（径が大きくても測りにくい病変は避ける）。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和（以下、径和）を CRF にて報告する。

*1 臓器：片肺および同側の肺門リンパ節は、これら全体で 1 臓器とする。その他の所属リンパ節は全体で 1 臓器とする。肺の原発巣と一塊になって境界が不明瞭なリンパ節は、一塊として肺の非リンパ節病変として取り扱う。

11.4.5. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変（non-target lesion）として病変の部位、検査方法、検査日を CRF にて報告する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい（例：複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移）。

11.4.6. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始後 6 週毎（24 週経過後は 9 週毎）に「8.2. プロトコール治療中の検査および評価項目」「8.3. プロトコール治療中止後の検査および評価項目」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を CRF にて報告する。

11.4.7. 標的病変の効果判定規準

・CR（Complete Response）：完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

・PR（Partial Response）：部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

・PD（Progressive Disease）：進行

経過中の最小の径和（ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

・SD（Stable Disease）：安定

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない

・NE（Not all Evaluated）：評価の欠損あり

何らかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\ (\%)$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\ (\%)$$

11.4.8. 非標的病変の効果判定規準

・CR（Complete Response）：完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。

・Non-CR/non-PD：非 CR/非 PD

1つ以上の非標的病変の残存（リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む）

・PD (Progressive Disease)：進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合：標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合：目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・NE (Not all Evaluated)：評価の欠損あり

何らかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

11.4.9. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

11.4.10. 総合効果(Overall Response)

総合効果（Overall response）は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.4.10.a に従って、開始後 6 か月間（24 週）は 6 週毎、開始後 6 か月（24 週）経過後は 9 週毎に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.4.10.b に従って判定する。

表 11.4.10.a　各時点での総合効果：標的病変（非標的病変の有無にかかわらず）を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE

PD（明らかな増悪）	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.4.10.b　各時点での総合効果：非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
PD（明らかな増悪）	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.4.11.　最良総合効果(Best Overall Response)

標的病変を有する場合の総合効果は CR＞PR＞SD＞PD＞NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。非標的病変のみを有する場合には最良総合効果の判定は行わない。

ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 6 週後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合、最初の効果判定が治療開始から 6 週経過している場合の最良総合効果は SD、6 週未満の場合は NE となる。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

11.5.　無増悪生存期間

登録日を起算日とし増悪と判断する根拠が発生した日までの期間。

増悪なく死亡している場合は、死亡の原因を問わず死亡日までの期間。

増悪と判断されていない生存例については、臨床的に増悪のないことが確認された日で打ち切りとする。この場合、診察のみで良い。ただし、文書のない伝聞のみでは不可。

増悪の確認なくアテゾリズマブ以外の薬剤の治療が行われた場合、後治療の開始を打ち切りとする。

画像検査を増悪の根拠とする場合、効果判定の規準（RECIST1.1）に従って判断する。臨床的に増悪とは考えない場合でも無増悪生存期間については画像検査上の「増悪」を採用し、その検査日とする。プロトコール治療続行の判断とは別のものであることに留意すること。

逆に、臨床的に明らかな増悪と判断する場合、「効果判定規準による増悪」に達していなくとも無増悪生存期間については「増悪」とする。

11.6. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。最終追跡調査時点で生存している症例や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

11.7. 治療成功期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、非小細胞肺癌の増悪日、プロトコール治療中止日までの期間のうち、最も短いものとする。プロトコール治療中で非小細胞肺癌の増悪がない場合は最終生存確認日、プロトコール治療完了後非小細胞肺癌の増悪が確認されていない場合は非小細胞肺癌の最終無増悪生存確認日をもって打ち切りとする。二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで治療成功期間とする。

11.8. 全観察期間における IP 急性増悪および肺臓炎による死亡率

全観察期間において、IP 急性増悪もしくは肺臓炎により死亡した症例の割合。

11.9. 有害事象発生割合

下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 呼吸困難、咳嗽、嗄声、肺感染、肺臓炎
【胃腸障害】 悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、下部消化管出血
【皮膚および皮下組織障害】 多形紅斑、水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒症
【代謝および栄養障害】 食欲不振、低ナトリウム血症、低血糖、高血糖
【一般・全身障害および投与部位の状態】 発熱、倦怠感、四肢浮腫
【臨床検査】 クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、体重減少
【血液およびリンパ系障害】 発熱性好中球減少症、好酸球増加
【心臓障害】 動悸、洞性頻脈
【血管障害】 低血圧
【神経系障害】 意識レベルの低下、頭痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、重症筋無力症
【筋骨格系および結合組織障害】 筋肉痛、背部痛
【生殖系および乳房障害】 無月経、乳汁分泌障害

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が、観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

12. 統計的判断

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では、症例登録終了後に行う主要評価項目を中心とする解析を主たる解析とする。本試験の主たる解析の目的は、アテゾリズマブ療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することとする。 主たる解析は、FAS を対象に、主要評価項目である 1 年生存割合について、観察されたデータに基づいて割合の点推定値を算出する。95%信頼区間は二項分

布に基づく正確な信頼区間を用いる。主たる解析結果は研究事務局が主たる解析レポートとしてまとめ、本試験関係者で共有する。共有した後、本試験の評価項目の解釈、考察等を行い、適当な雑誌にて公表する。

12.2. 中間解析と試験の早期中止

本試験では有効性、無益性に関しての中間解析は行わない。

本試験では、研究期間内の安全性担保のため、ストッピングルールを設定する（19.2. ストッピングルールの設定を参照）。

12.3. 副次的評価項目の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、副次的評価項目の解析を行う。副次的評価項目の解析は探索的であるため、統計学的な多重性の調整は行わない

12.4. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全ての評価項目に対する解析を行う。それ以外の時期には、効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き原則、主要評価項目の解析は行わない。 最終解析結果は最終解析レポートとしてまとめ、研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会に提出する。 研究代表医師、研究事務局は最終レポートの内容を総括し、内容を論文化することとする。

13. 倫理的事項

本試験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)[1)]、および臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）[2)] ならびに関連通知、に従い本試験を実施する。

1) http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf
2) http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

本試験の開始に先立ち、研究代表医師は、本試験実施について、CRB の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出しなければならない。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本プロトコールを遵守する。

13.1. 患者のプライバシーの保護

症例に係るデータ収集等の際は、症例登録番号を使用し匿名化を行う。患者の氏名を含む個人情報等が、実施医療機関から研究事務局やデータセンター等に知らされることはなく、患者の同定や照会は、登録時に付番される症例登録番号を用いて行う。また、対応表は、試験参加病院において各実施医療機関の規定に基づき適切に管理する。

13.2. 説明文書による患者への説明事項

症例登録に先立って、研究責任医師/研究分担医師は CRB の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

・臨床試験について

・あなたの病気について
・あなたの病気に対する治療方法について
・バイオマーカー測定と腫瘍組織提供、破棄について
・本臨床試験の対象と目的及び治療法
・本臨床試験で受ける治療による予測される治療効果及び副作用
・本臨床試験全体の期間と参加人数
・本臨床試験に参加することによる利益と不利益
・他の治療方法について
・参加の同意と治療・検査の中止及び同意撤回
・本臨床試験の倫理面について
・この臨床試験の組織と研究費について
・病歴等の直接閲覧およびデータの二次利用
・個人のプライバシー保護について
・知的財産権について
・利益相反について
・治療に関わる費用負担と補償について
・質問の自由
・あなたに守って頂きたいこと
・問い合わせ窓口
・文書による同意と撤回

13.3. 本臨床試験に参加することによる利益と不利益

本臨床試験に参加していただく患者さんに想定される不利益として、「7. 予測される有害事象」に記載されているような有害事象による健康被害が及ぶ可能性がある。それらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しているが、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできない。

本臨床試験では、すでに承認された薬剤を使用しており、患者の健康保険を利用した治療を行う。特別な報酬が用意されているわけではなく、本臨床試験に参加することによる特別な利益はない。

13.4. 同意の取得と同意撤回

試験参加に際し、研究責任医師/研究分担医師はCRBの承認が得られた説明文書を用いて説明を行い、患者が試験の内容を十分理解したことを確認のうえ、本人の自由意思により試験参加の同意を文書により取得する。研究責任医師/研究分担医師は署名もしくは記名捺印された同意文書の写しを患者に手渡す。同意文書の原本は実施医療機関において保管する。

同意撤回とは、試験参加への同意の撤回（下記②、③）を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、研究事務局に連絡すること。

① 治療継続拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）

② 同意撤回：試験参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること

③　全同意撤回：試験参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの利用を不可とすること

13.5. 実施医療機関における研究実施承認

本試験実施にあたって、実施医療機関の研究責任医師は、CRB の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式(CRB の審査結果通知書と CRB への提出書類)を用いて、実施医療機関の管理者の研究実施承認を得る。管理者の研究実施承認を得る手順については、実施医療機関の規定に従う。研究責任医師は、管理者の研究実施承認が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施承認書のコピーを TORG 事務局へ送付する。研究実施承認書の原本は実施医療機関が保管し、コピーは TORG 事務局が保管する。

13.6.　プロトコールの内容変更について

本試験では CRB 承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

13.6.1. 改正(Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および CRB の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に TORG 拡大理事会の承認が必要である。効果・安全性評価委員会で改正に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき CRB の承認を得る。CRB の承認が得られた後、実施医療機関における承認を得る。

① CRB へプロトコール変更申請を行なう。版数管理:版数は整数を上げることとする(Ver2.0、3.0…) ただし、CRB による意見に基づきプロトコール内容の変更が発生した場合、版数は小数点第 2 位をあげる (Ver2.01、3.01…)。

② CRB におけるプロトコール変更承認後、研究代表医師は地方厚生局へ実施計画の変更届を提出する。

③ 各研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ報告する。

*変更申請に関する手続き等については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」に従う

13.6.2. 改訂(Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員会および CRB の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に TORG 拡大理事会の承認が必要である。CRB の承認が得られた後、各実施医療機関における承認を得る。

改訂によるプロトコールと説明同意文書の版数管理：版数は小数点第 1 位をあげる(Ver1.1、1.2…)。ただし、CRB の意見に基づきプロトコール内容を変更した場合、小数点第 2 位を上げる。(Ver1.11、1.12…)

13.6.3. メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起したりするなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

13.7. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、規定の収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局の承認の上で CRF 修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。

13.8. 健康被害に対する責任および補償

試験に参加したことにより（起因して）患者に健康被害が生じた場合、研究責任医師等は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は、保険診療技術の範囲内で提供する。その際、医療費の自己負担分の医療費は患者負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行なわない。本試験では、臨床研究保険に加入し、未知の副作用にて入院治療を必要とする健康被害が生じた場合、保険約款に基づき以下を補償とする事とし、この点を患者に説明し、理解を得る事とする。

1. 医療費：健康保険などからの給付を除く自己負担に相当する費用。
2. 医療手当：治療に起因した健康被害が発生して、入院を必要とする場合交通費や入院に必要な諸雑費など治療以外に要した経費。

なお、本試験は抗癌剤を扱う事により死亡補償金および後遺障害補償金の補償保険は不担保となる。

本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合補償に備えて、臨床研究賠償責任保険に加入する。

13.9. 知的財産権

本試験により得られたデータ等に関する権利は TORG 及び研究代表医師に帰属する。ただし、TORG および研究代表医師は中外製薬株式会社からの要求があったときには中外製薬株式会社に対して本試験データ等を開示又は提供する事を了解する。

13.10. データの二次利用について

本試験で得られたデータについて二次利用することが有益であると研究代表医師が判断した場合は、別途研究計画書を作成し、倫理審査を受けた上で、データの二次利用（メタアナリシスなど）をすることがあり得る。

13.11. プロトコールの遵守

実施医療機関の研究責任者、分担医師は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

13.12. 利益相反（COI）の管理について

TORG では研究において、主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまう事、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態を利益相反（COI）と定義し、COI によって研究ならびに組織体制の客観性･公平性が損なわれる事、もしくは損なわれると言う印象を社会に与える事の最小化を目的として管理を行なう。本試験に関わる研究者の COI の管理については別途定める「特定臨床研究法取り扱い規定」（別紙 2）に従う。研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師それぞれの COI については、TORG のホームページ web サイトにおいて一覧を公開する。（TORG ホームページ　→http://www.torg.or.jp/）

研究代表医師や研究事務局、TORG 代表者など TORG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、TORG 利益相反委員会が管理する。

14. モニタリングと監査

14.1. モニタリングの方法

本試験のモニタリングは、中央モニタリングを行い、実施医療機関訪問にて原資料との照合を含めて行うオンサイトモニタリングは実施しない。

中央モニタリング（定期モニタリング）：実施医療機関外で提出された症例報告書のデータを分析・評価するモニタリング活動。試験全体や実施医療機関別の傾向から試験が適切に実施されているかを確認し、リスクを早期感知する目的で行う。

14.2. 定期モニタリングレポートの作成

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会、TORG1936 運営委員、TORG 代表者に提出され、検討される。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性・倫理性を高めることであり、試験や実施医療機関の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表医師、研究責任医師はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.3. モニタリング後の対応

研究代表医師／研究事務局は、定期モニタリングによって明らかとなった問題点について、実施医療機関の研究責任医師/研究分担医師と情報共有し、その改善に努める。研究責任医師は、定期モニタリングで対応が必要な事項の指摘を受けた場合には、研究分担医師等に周知を行い、適切な再発防止策を講じる。

14.4. モニタリングの項目

① 登録状況：登録数
② CRF 回収状況
③ 適格性：不適格例/不適格の可能性のある症例
④ 治療前背景因子
⑤ プロトコール治療中止理由
⑥ プロトコール逸脱

⑦　報告義務のある有害事象
⑧　有害反応/有害事象
⑨　その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.5. 監査

本試験の質の保証を目的として、必要に応じて監査を行う。データセンターによるデータマネジメント上、重大なプロトコール違反、問題のあるプロトコール逸脱が多く発生した場合には、研究代表医師、研究事務局、統計責任者、TORG 事務局の協議の上で監査を実施する事を検討する。監査の手順等は JCTN-施設訪問監査ガイドラインを参考に作成した TORG 監査手順書に従う。TORG 事務局が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、研究分担医師リストの確認、CRB の承認文書の確認、同意説明文書・同意書の確認、症例報告書の記入データと診療録の照合（原資料の直接閲覧）等を実施する。結果に関しては効果安全性評価委員会の指示のもと、必要に応じて CRB での評価を依頼する。

15 不適合の管理

研究責任医師は、本試験が臨床研究法又はプロトコールに適合していない状態（不適合）であると知った場合、実施医療機関の管理者に速やかに報告する。不適合のうち、特に重大な不適合については、研究代表医師へ報告し、研究代表医師は CRB へ報告をする。また、その当該情報を他の研究責任医師へ通知する。なお、モニタリング担当者、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による施設への直接閲覧の申請があった場合、施設はこれを受けるものとする。

15.1.　不適合

不適合とは、規則、プロトコール、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。

15.2.　重大な不適合

重大な不適合とは、本試験の患者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。

1)　適格性に関する重大な不適合

<u>違反登録</u>

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した
- 必要なインフォームドコンセントを行なわずに症例登録をし、プロトコール治療を実施した
- 適格性を判断する為の原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

2)　プロトコール違反

症例登録のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反

- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコール規定の不遵守など

3) その他の重大な不適合

- CRB の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により症例登録への重大な影響が認められるもの

16. 逸脱の取り扱い

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ールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

16.1. 逸脱 deviation

定期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など）

③ 逸脱（臨床的に妥当）・・研究責任医師/研究分担医師/実施医療機関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）

16.2. 許容範囲(の逸脱)acceptable deviation

研究代表医師/研究事務局とデータセンター間で、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ールからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱は定期モニタリングレポートに掲載しない。

17. データ収集

17.1. 記録用紙（Case Report Form:CRF）

本試験で用いる治療記録用紙（CRF）と提出期限は以下のとおり。

1. 症例登録

（様式 1-1）登録適格性確認書・・・・・・・・登録時 FAX

2. 有害事象

（統一様式 8）医薬品疾病等報告書・・・・・事象発生より 72 時間以内※FAX

（様式 2） 妊娠に関する報告書・・・・・・事象発生より 72 時間以内※FAX

3. 治療記録

（様式 3-1）治療前記録用紙・・・・・・・・・登録より 3 週間以内

（様式 3-2、3）治療記録用紙・・・・・・・・1 サイクル（3 週間）終了より 3 週間以内

（様式 3-4）腫瘍縮小効果報告用紙・・・・・・評価終了より 3 週間以内

（様式 3-5）治療終了報告用紙・・・・・・・・治療終了より 3 週間以内

4. 追跡調査記録

（様式 4-1）追跡調査用紙・・・・・・・・・・・追跡依頼より 3 週間以内
※*表 9.3.1　緊急報告の対象となる有害事象とデータセンターへの報告期限のまとめ参照*

17.2.　CRF の入手方法

TORG ホームページ http：//www.torg.or.jp/の会員用サイトより該当する CRF をダウンロードして利用する。

17.3.　CRF の送付方法

登録適格性確認票、有害事象急送報告を除き、全ての CRF は郵送にてデータセンターへ送付する。患者の個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF には症例登録番号を用いる。

17.4.　データ入力

データセンターは、研究責任医師/研究分担医師から送付された CRF のデータ入力を行う。また CRF の記載内容および整合性のチェックを行い、必要な場合には実施医療機関に問い合わせを行う。

17.5.　データ解析

データセンターは、主要評価項目、副次的評価項目につき研究代表医師、研究事務局に提出する。

17.6.　データの保管管理

本試験に関する登録患者の資料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労省令第 17 号）第 53 条」に従って保管する。実施医療機関の記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。これより長期間の保存が必要となった場合、研究事務局は実施医療機関と協議した上で保存期間及び保存方法を決定する。

実施医療機関の研究責任医師は、登録症例の本試験に関する記録の作成を行なう。記録は、原則としてカルテに記載することとするが、自他覚所見等についてはワークシートを作成し記載することも可能とする。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第 53 条）で定める事項は以下のとおり。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

データセンターにおける最長の保管期間は臨床研究が終了した日から５年間とするが、場合によっては延長する場合もある。また、集積された情報の廃棄方法はデータセンターで適切に廃棄する。

18. 試験の費用負担

18.1. 試験運営費用

本試験の運営に要する費用は、中外製薬株式会社からの援助を受ける。

18.2. プロトコール治療に必要な費用

本試験は、通常の健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は患者の健康保険が適用される。

19. 特記事項

19.1. 急性増悪の中央判定

IPの急性増悪については、実施医療機関間のばらつきを確認することを目的に、中央判定を実施する。肺臓炎として報告されたものは、全例中央判定を行う。

【判定委員】　急性増悪中央判定委員会により判定を行う。

【画像の提出】　画像（CD-ROMまたはフィルム）

実施医療機関は登録直前の画像診断が下されたHRCTと、肺臓炎（定義に関しては4.4. 肺臓炎とIP急性増悪との区別　の項を参照）と判断された胸部CTを検査データと併せて提出する。プロトコール治療終了し追跡期間内に発生した急性増悪についても同様に提出する。

【中央判定用画像の送付先】

神奈川県立循環器呼吸器病センター　呼吸器内科　池田慧宛

〒236-0051　神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

[redacted]

【画像の保管に関する事項】

提出された画像は、実施医療機関からの返却要請がない場合には、画像中央判定結果固定後5年間保管する。5年間経過後はしかるべき方法にて適切に廃棄する。

19.2.　ストッピングルールの設定

本試験では、10 例登録の時点で、肺臓炎に関して効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する（その間、試験への登録は中断しない）。また、それ以外のタイミングでも、必要に応じて研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができる。

20. 試験結果の公表

20.1. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。 ただし、研究代表医師または研究事務局は、研究の評価項目の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は研究グループの了承を得て行うことができる。 原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、登録数の多い順に貢献度の高かった実施医療機関研究者を実施医療機関毎に選び共著者とし、統計解析責任者、研究代表医師、最後にグループ代表者の順を基本とする。 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い実施医療機関の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。資金提供を受けた企業へは発表等を第三者に開示する 45 日前までに書面にてその発表内容を送付する。

20.2. 総括報告書

研究事務局は、最終解析レポートを元に最終解析レポート発行日から１年以内に、本試験の対象の背景情報、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」を作成する。

総括報告書は、研究代表医師、グループ代表者の承認を得た後、CRB へ提出する。

研究代表医師、研究事務局は CRB の承認が得られてから１ヶ月以内に、総括報告書の概要（規則第 24 条別紙様式１終了届出書）を jRCT に公開する。（論文未公表の場合には、jRCT の概要の公開は行なわず、論文公表後すみやかに行なう）。jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書は、各実施医療機関の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

20.3. 研究終了

本試験の最終解析報告書がデータセンターより提出された後、研究事務局が総括報告書もしくは論文を作成し、どちらかが TORG 理事会に提出されたことをもって研究終了とする。研究事務局は速やかに英文論文を投稿しその URL もしくは引用された PubMed の URL をｊRCT に記載する。

21. 研究組織

21.1. 運営委員

本試験の計画、実施、解析、および発表に関する意思決定を行う。

研究代表者： 神奈川県立がんセンター 呼吸器内科 加藤 晃史

研究事務局： 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 池田 慧

プロトコール作成委員：神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 小倉 高志

プロトコール作成委員： 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科 釼持 広知

プロトコール作成委員： 千葉大学医学部付属病院 呼吸器内科 岩澤 俊一郎

急性増悪中央判定委員： 神奈川県立循環器呼吸器病センター 放射線科 岩澤 多恵

統計解析： 横浜市立大学医学部 臨床統計学 教授 山中 竹春

バイオマーカ研究委員：神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部　宮城洋平

バイオマーカ研究委員：神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部　笠島理加

21.2. 研究代表医師

加藤　晃史

神奈川県立がんセンター　呼吸器内科

21.3. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

池田　慧

神奈川県立循環器呼吸器病センター　呼吸器内科

〒236-0051　神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Tel[redacted]　Fax：[redacted]

E-mail[redacted]

21.4. 統計解析責任者

山中竹春

横浜市立大学医学部　臨床統計学　教授

21.5. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

委員長:川崎医科大学　総合内科学4　　瀧川　奈義夫

委員:国立病院機構名古屋医療センター　呼吸器内科･腫瘍内科　小暮啓人

委員:岡山大学病院　呼吸器･アレルギー内科　市原　英基

21.6. 急性増悪中央判定委員会

IPの急性増悪については、実施医療機関間のばらつきを確認することを目的に、中央判定を実施する（手順は19.1. 急性増悪の中央判定　の項を参照）。

委員：岩澤多恵（神奈川県立循環器呼吸器病センター・放射線科）

21.7. TORG　倫理審査（COI）委員会

本試験におけるTORG研究に中心的な役割をもって関わるもののCOI管理についてはTORG倫理審査委員会にて管理する。

TORG倫理審査委員会　委員長　：　澁谷昌彦

21.8.TORG監査委員会

TORG監査委員会　委員長：湘南東部総合病院　新海　哲

21.9. 運営事務局

特定非営利活動法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-1-2　LA.PRYLE新横浜822

Tel[redacted]　Fax：[redacted]　E-mail[redacted]

21.10.データーセンター

TORGデータセンター

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-1-2　LA.PRYLE新横浜822

Tel[redacted]　Fax[redacted]　E-mail[redacted]

受付時間：月～金9時～17時（祝祭日は除く）

公式ホームページ：http://www.torg.jp/

データマネジメント･モニタリング責任者：TORG事務局　田邉由美子

21.11.　安全性（PMDA）情報管理業務支援

株式会社ウィングレイス

担当　當麻澄子

東京都板橋区大山町36-9　當麻ビルB棟2階

電話[redacted]

22. 試験計画の登録

本試験は、試験実施に先立ち、事前に jRCT に登録する。

23. 別紙

以下の内容については別紙にて定める。
別紙 1：実施医療機関
別紙 2：特定臨床研究法取り扱い規定

24. 実施計画書改訂履歴

2018 年 3 月 27 日　初版作成　Ver0.10
2018 年 10 月 22 日　プロトコール内容承認
2018 年 11 月 2 日　TORG 理事会承認　Ver0.10
2019 年 6 月 12 日　プロトコール　Ver1.00
2019 年 7 月 11 日　CRB 意見後修正　Ver1.01
2019 年 7 月 23 日　CRB 承認 Ver1.01
2019 年 8 月 27 日　jRCT 公表
2019 年 12 月 13 日　Ver1.10
2019 年 12 月 23 日　CRB 承認 Ver1.10

25. 文献

1. Kenmotsu H, et al. J Thorac Oncol 2011; 6(7): 1242-6.
2. Watanabe N, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76(1):69-74.
3. Kato M, et al. BMC Cancer 2014; 14: 508.
4. Yamane H, et al. World J Clin Oncol 2011;2:299-302
5. Minegishi Y, et al. Lung Cancer 2011; 71(1): 70-4.
6. Sekine A, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 77(6): 1245-52.
7. Otsubo K, et al. Clin Lung Cancer Clin Lung Cancer 2018; 19(1): e5-e9.
8. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント, 日本呼吸器学会腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会. 2017 年 10 月 20 日発行.
9. Baba T, et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: A4619.
10. Kato T, et al. JCO. 2017.35.15_suppl.9077
11. Kenmotsu H, et al. JCO.2017.35.15_suppl.9078
12. Fujimoto D, et al. Lung Cancer 2017; 111: 1-5.
13. Kanai O, et al. Thorac Cancer. 2018; 9(7): 847-855.
14. Demopoulos K, et al. J Cell Mol Med 2002; 6(2): 215-222.
15. Rizvi NA, et al. Science 2015; 348(6230): 124-8.
16. Rittmeyer A, et al. Lancet 2017; 389(10066): 255-265.

17. Khunger M, et al. Chest 2017; 152(2): 271-281.
18. Kowanetz M, et al. J Thoracic Oncol 2017; 12(suppl_1): S321-22
19. Gandara DR, et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl_5): mdx380.
20. Xiao Y, et al. J Exp Med 2014; 211(5): 943-59.
21. Enomoto Y, et al. Lung Cancer. 2016 Jun;96:63-7.
22. Ogura T. Respir Investig. 2015 Sep;53(5):232-41.
23. Costabel U. ERS 2014, Munich, Germany.
24. Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(6): 733-48.
25. Rashu G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(5): e44-e68.
26. Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014; 370(22): 2071-82.
27. Reck M, et al. Lancet Oncol 2014; 15(2): 143-55.

26. 本試験の用語定義

「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い文言は以下により定義する。

「実施医療機関」: 臨床試験が実施される医療機関をいう。

「研究責任医師」: 法に規定する臨床研究を実施する者をいい、実施医療機関において臨床研究に関わる業務を統括する医師をいう。

「研究代表医師」: 多施設共同研究を実施する場合に複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。本試験では神奈川県立がんセンター加藤晃史をさす。

「研究分担医師」: 実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に関わる業務を分担する医師をいう。

「研究事務局」: 本試験が円滑かつ安全に遂行されるために研究代表医師の指導の下に各事務連絡、判断などを行う研究分担医師をいう。本試験では神奈川県立循環器呼吸器病センター池田慧をさす。