

受付番号： 2019-1-568

課題名：尿路上皮癌に対するペムブロリズマブの効果を予測する臨床バイオマーカー探索研究

1. 研究の対象

本研究対象者はプラチナベースの化学療法後に再発または進行した進行尿路上皮癌患者で、当院および関連施設で2017年12月以降ペムブロリズマブの投与を受けた患者。

2. 研究期間

2018年12月（倫理委員会承認後）～2023年11月

3. 研究目的

患者背景、臨床病理学的因子とペムブロリズマブの治療効果との関連を後ろ向きに解析することで、ペムブロリズマブの治療効果を予測する臨床バイオマーカーを同定し、治療効果予測ノモグラムの作成を行う。

4. 研究方法

尿路上皮癌に対してペムブロリズマ（キイトルーダ）の投与を受けた患者様の既存情報を用い、治療効果を予測する臨床病理学因子を統計学的に同定し、治療効果を予測するノモグラムを作成する後方視的研究。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：年齢、既往歴、現病歴、採血データ、画像データ、治療歴、副作用等の発生状況、カルテ番号 等

【尿路上皮癌 Pembrolizumab調査票】

【初診時患者背景】

ID 病院 生年月日 性別 男 女

身長 UCでの初診日

<input type="checkbox"/> 高血圧(0)	<input type="checkbox"/> 慢性肺疾患(1)	<input type="checkbox"/> 腎機能障害Cr>3(2)	<input type="checkbox"/> 転移性固形癌(6)
<input type="checkbox"/> 心筋梗塞(1)	<input type="checkbox"/> 自己免疫疾患(1)	<input type="checkbox"/> 糖尿病(3大合併症あり)(2)	<input type="checkbox"/> AIDS(6)
<input type="checkbox"/> うっ血性心不全(1)	<input type="checkbox"/> 消化性潰瘍(1)	<input type="checkbox"/> 固形癌(2)	<input type="checkbox"/> その他()
<input type="checkbox"/> 末梢血管疾患(1)	<input type="checkbox"/> 軽度肝疾患(1)	<input type="checkbox"/> 白血病(2)	
<input type="checkbox"/> 脳血管障害(1)	<input type="checkbox"/> 糖尿病(合併症無)(1)	<input type="checkbox"/> リンパ腫(2)	
<input type="checkbox"/> 認知症(1)	<input type="checkbox"/> 片麻痺(2)	<input type="checkbox"/> 中-高度肝障害(3)	

喫煙歴 現在喫煙 喫煙歴あり 喫煙歴なし 不明 喫煙本数 年×本=

原発部位 腎盂・尿管 膀胱 cT cN cM 初診時転移部位

【手術】

TURBT あり なし (初回)TURBT施行日 初発・再発 初発 再発1回 再発2回以上

BCG あり なし NAC なし あり

根治治療 なし 手術 NAC+手術 放射線±化学療法 その他 根治治療施行日

【病理】

最終組織型 UC UC with squamous UC with glandular micropapillary variant その他

最終病理診断 pT pN

RECIST(v1.1)

増大率(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{治療後の腫瘍病変の長径の和} + \text{悪性リンパ節の短径の和}}{\text{最小の「腫瘍病変の長径の和} + \text{悪性リンパ節の短径の和}'}\right) \times 100$$

縮小率(%) =

$$\left(1 - \frac{\text{治療後の「腫瘍病変の長径の和} + \text{悪性リンパ節の短径の和}'}{\text{ベースラインの「腫瘍病変の長径の和} + \text{悪性リンパ節の短径の和}'}\right) \times 100$$

CR:すべての標的病変の消失, PR:最長径の和が30%以上減少, PD:治療開始以降の最小の最長径の和より20%以上増加, SD:それ以外

【化学療法(ペムブロリズマブ導入前治療歴)】

1st line なし GCis GCarbo MVAC MEC その他 × コース *NACは1st lineに含める

開始日 最良効果 CR PR SD(縮小) SD(増大) PD 進行日

2nd line なし GCis GCarbo MVAC MEC その他() × コース

開始日 最良効果 CR PR SD(縮小) SD(増大) PD 進行日

3rd line なし メニュー() 化学療法最終投与日

【ペムブロリズマブ投与前】

PS 体重 前治療line数 *NAC含める

転移部位 肺 肝 骨 所属リンパ節 遠隔リンパ節 腹膜 その他()

(ペムブロリズマブ投与前血液生化学)

NBC 好中球 リンパ球 Hb PLT

Alb LDH 補正Ca T-cool Cr CRP

ペムブロリズマブ初回投与日

【ベムプロリズマブ投与後】

(6週後採血) 好中球 リンパ球 Hb PLT

Alb LDH 補正Ca T-co1 CRP

初回画像評価日 初回評価 CR PR SD (縮小) SD (増大) PD

最良効果 CR PR SD (縮小) SD (増大) PD 最良効果確認

病勢進行 あり なし 病勢進行日

ベムプロリズマブ 継続 (中断含む) 中止 中止日

中止理由 増悪 AEs その他 () ベムプロリズマブ総投与回数

【irAE】 NCI-CTCAEv4.0: Grade1 治療を要さない, Grade2 最低限の治療, Grade3 入院や侵襲的治療, Grade4 生命を脅かす, Grade5 死亡

irAE 間質性肺炎 神経障害 甲状腺炎 1型糖尿病 重症筋無力症 溶血性貧血
 大腸炎・重度の下痢 肝機能障害 筋炎・横紋筋融解症 ぶどう膜炎 心筋炎 赤芽球病
 皮膚障害 腎機能障害 肺炎 脳炎・髄膜炎 免疫性血小板減少性紫斑病 infusion reaction

irAE (1) 発症時期 ステロイド投与 あり なし
 転帰 回復 未回復 ベムプロリズマブ再開 休薬なし あり なし

irAE (2) 発症時期 ステロイド投与 あり なし
 転帰 回復 未回復 ベムプロリズマブ再開 休薬なし あり なし

irAE (3) 発症時期 ステロイド投与 あり なし
 転帰 回復 未回復 ベムプロリズマブ再開 休薬なし あり なし

【ベムプロリズマブ後の治療】

ベムプロリズマブ後 BSC GCis GCarbo MVAC MEC GEM単剤 その他 ()

ベムプロ後最良効果 CR PR SD (縮小) SD (増大) PD

転帰 癌死 他因死 BSC 増悪生存 無増悪生存

フォロー 有 無

最終観察日

記載者

更新日 2018/11/04

【1%以上の割合で発現するirAEs】

CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
衰弱	症状がない。観察所見または検査所見のみ。治療を要しない。	症状がある。日常生活の制限を要する。身の回りでの日常生活動作の制限。	高度の疲労がある。身の回りでの日常生活動作の制限。入院を要する。	生命を脅かす。緊急処置を要する。入院/静注。
甲狀腺機能低下症	症状がない。観察所見または検査所見のみ。治療を要しない。	症状がある。甲状腺ホルモン補充療法を要する。身の回りでの日常生活動作の制限。	高度の疲労がある。身の回りでの日常生活動作の制限。入院を要する。	生命を脅かす。緊急処置を要する。
大腸炎	症状がない。観察所見または検査所見のみ。治療を要しない。	腹痛、粘膜炎または血便のみに限る。	高度の腹痛がある。腸管運動の変化。入院/静注を要する。腸管静脈血栓症の発症。	生命を脅かす。緊急処置を要する。
下痢	ベースラインと比較して4回/日の排便回数増加。ベースラインと比較して人工肛門からの排便量が軽度増加。	ベースラインと比較して4-6回/日の排便回数増加。ベースラインと比較して人工肛門からの排便量が中等度増加。	ベースラインと比較して7回以上/日の排便回数増加。脱水、入院を要する。ベースラインと比較して人工肛門からの排便量が高度に増加。身の回りでの日常生活動作の制限。	生命を脅かす。緊急処置を要する。
肺炎	—	軽度の上昇または重症所見のみ。	高度の呼吸困難、入院/静注治療を要する。	生命を脅かす。緊急処置を要する。
ALT増高	>3xULN-50xULN	>5x60xULN	>5x100xULN	>200xULN
AST増高	>3xULN-50xULN	>5x60xULN	>5x100xULN	>200xULN
アルブミン減少	>1x50xベースライン-30xULN	>1x80xベースライン-15xULN	>30xベースライン-30x80xULN	>80xULN
末梢性運動ニューロパシー	症状がない。観察所見または検査所見のみ。治療を要しない。	中等度の疲労がある。身の回りでの日常生活動作の制限。	高度の疲労がある。身の回りでの日常生活動作の制限。入院を要する。	生命を脅かす。緊急処置を要する。

6. 外部への試料・情報の提供

該当なし

7. 研究組織

宮城県立がんセンター	診療科長	川村貞文
JCHO仙台病院	副院長	庵谷尚正
仙台市立病院	泌尿器科部長	石戸谷滋人
東北医科薬科大学病院	教授	佐藤 信
仙台医療センター	泌尿器科医長	齋藤英郎
大崎市民病院	泌尿器科科長	池田義弘
石巻赤十字病院	泌尿器科部長	石井智彦
東北労災病院	泌尿器科部長	浪間孝重
仙塩利府総合病院	泌尿器科部長	中野 磨
気仙沼市立病院	泌尿器科科長	折笠一彦
山形県立中央病院	泌尿器科科長	沼畑健司
磐城共立病院	泌尿器科部長	徳山 聡
白河厚生総合病院	泌尿器科部長	喜屋武淳
岩手県立磐井病院	泌尿器科部長	竹田篤史
八戸市民病院	泌尿器科部長	相馬文彦
仙台赤十字病院	泌尿器科部長	太田章三
雄勝中央病院	泌尿器科部長	加藤慎之介

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者 東北大学病院 泌尿器科 助教 嶋田修一

電話：022-717-7278 FAX:022-717-7283

e-mail: shimapp@uro.med.tohoku.ac.jp

研究代表者：東北大学病院 泌尿器科 助教 嶋田修一

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関するお問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)＞

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合