

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構



WJOG12319LTR

切除可能非小細胞肺癌 II-III A 期における血漿検体を用いた

可溶性免疫因子のバイオマーカー研究

A biomarker study of soluble immune markers
in stage II-III A non-small cell lung cancer

【WJOG 理事長】

中川 和彦 近畿大学病院 腫瘍内科

【グループ代表者】

山本 信之 和歌山県立医科大学附属病院 呼吸器内科・腫瘍内科

【研究代表者】

林 秀敏

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

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

E-mail : hidet31@med.kindai.ac.jp

【研究事務局】

谷崎 潤子

市立岸和田市民病院 腫瘍内科

〒596-8501 大阪府岸和田市額原町 1001 番地

Tel : 072-445-1000 Fax : 072-441-8812

E-mail: tanizaki_j@med.kindai.ac.jp

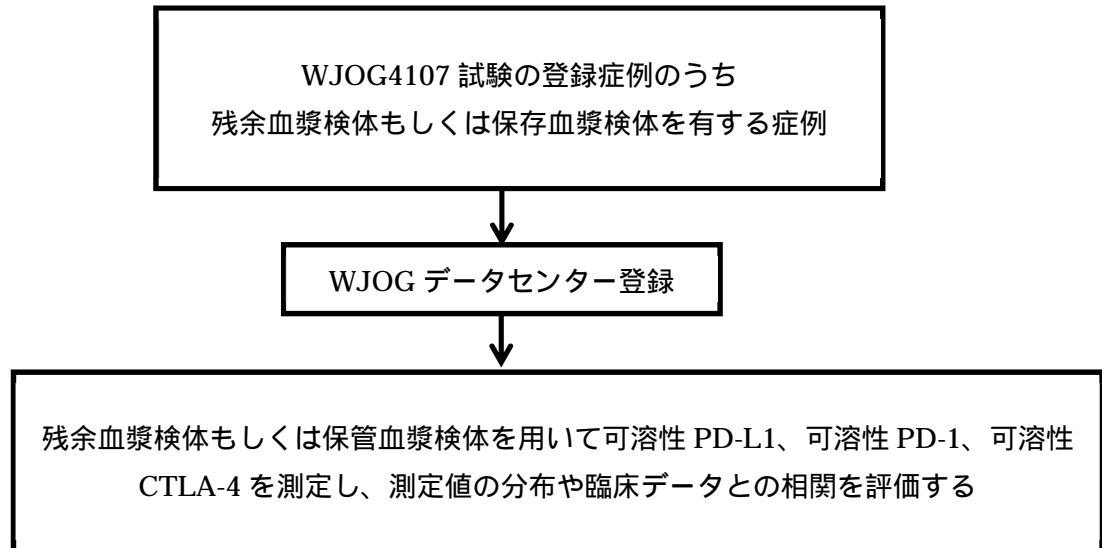
2019年8月23日 常任理事会承認 (Ver. 1.00)

(プロトコル改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000037723

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

「WJOG4107：非小細胞肺癌術後アジュバント治療における TS-1 vs CDDP+TS-1 の無作為化第 II 相臨床試験：化学療法効果予測因子の探索研究」における残余血漿検体または保存血漿検体を用いて可溶性免疫因子（可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4）を測定し、測定値の分布や臨床データとの関連を評価する

- ・ 主な検討項目：切除可能非小細胞肺癌 II-III A 期における可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と無再発生存期間・全生存期間との関連
- ・ その他の主な検討事項：可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と臨床背景因子との関連

0.3. 対象

WJOG4107 試験に登録された症例のうち、余剰血漿検体もしくは保存血漿検体を使用可能な症例

0.4. 予定登録数と研究期間

WJOG4107 試験への参加の同意が得られた被験者 200 例のうち、使用可能な残余・保管検体を有する症例から可能な限りの登録を行なうものとする。

登録期間：2019 年 9 月 1 日～2020 年 3 月 31 日

研究期間：2019 年 9 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局

谷崎潤子

市立岸和田市民病院 腫瘍内科

〒596-8501 大阪府岸和田市額原町 1001 番地

Tel：072-445-1000 Fax：072-441-8812

E-mail: tanizaki_j@med.kindai.ac.jp

登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

Tel：06-6633-7400 Fax：06-6633-7405

E-mail：datacenter@wjog.jp

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

0.6. 試験運営費用

本試験の測定に要する費用および運営に関する費用は、シスメックス社の援助を受ける。

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 予定登録数と研究期間	3
0.5. 連絡先	3
0.6. 試験運営費用	3
1. 目的	7
2. 背景と研究計画の根拠	7
2.1. 背景	7
2.2. 研究デザイン	9
2.2.1. 本試験の臨床的仮説とデザイン設定	9
2.2.2. 検討項目の設定根拠	10
2.2.3. 登録数設定根拠	10
2.3. 対象	10
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	10
2.5. 予定登録数と研究期間	11
3. 対象症例の選択	11
3.1. 適格基準	11
3.2. 除外基準	11
4. 症例登録	11
4.1. 登録手順	11
4.2. 登録に関する連絡先	11
5. 調査項目・臨床情報	12
5.1. 患者基本情報	12
5.2. 術後補助化学療法治療内容	12
5.3. 生存情報	12
5.4. 後治療	12
6. バイオマーカー	12
6.1. バイオマーカー解析	12
6.2. 血漿検体を用いた可溶性免疫因子の測定	12
6.3. 腫瘍組織を用いた免疫組織染色	13
6.4. 検体の送付	13
6.5. 検体の保管	13
6.6. 検体の廃棄	13

7.	研究のフローチャート	14
8.	統計的事項	14
8.1.	解析対象集団	14
8.2.	データの取扱い	14
8.2.1.	試験実施計画書逸脱データの取扱い	14
8.2.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い	15
8.3.	統計解析手法	15
8.3.1.	患者背景	15
8.3.2.	主解析	15
8.3.3.	副次的解析	16
9.	倫理的事項	16
9.1.	患者のプライバシーの保護	16
9.2.	同意の取得	16
9.3.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応	17
9.4.	施設審査機関の承認	17
9.5.	施設の承認の年次更新	17
10.	モニタリングと監査	17
10.1.	モニタリング	17
10.2.	監査	17
11.	試験の品質管理および品質保証	18
11.1.	データの品質管理	18
11.2.	データの品質保証	18
11.3.	記録の閲覧	18
11.4.	データの取扱いおよび記録の保存	18
11.4.1.	データの取扱い	18
11.4.2.	記録の保存	18
12.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了	18
12.1.	試験実施計画書の改訂	18
12.2.	メモランダム	19
12.3.	試験実施計画からの逸脱等	19
12.4.	試験実施中止および中断	19
13.	試験終了とその報告	20
14.	試験の費用負担	20
14.1.	試験運営費用	20
15.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項	20
16.	試験結果の公表と成果の帰属	20

16.1.	結果の公表	20
16.2.	総括報告	20
16.3.	知的財産権	21
16.4.	データの二次利用.....	21
16.5.	データの提供.....	21
17.	試験計画の事前登録	21
18.	試験実施体制	21
18.1.	試験運営機関.....	21
18.2.	試験依頼者	21
18.3.	研究代表者	22
18.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）	22
18.5.	共同研究機関・測定機関.....	22
18.6.	プロトコール評価責任者.....	22
18.7.	登録および問合せ先.....	22
18.8.	施設監査責任者	23
18.9.	統計解析責任者	23
18.10.	安全性評価責任者.....	23
18.11.	実施施設および施設代表医師名.....	23
19.	文献.....	23
20.	実施計画書改訂履歴	24

1. 目的

「WJOG4107：非小細胞肺癌術後アジュバント治療における TS-1 vs CDDP+TS-1 の無作為化第 II 相臨床試験：化学療法効果予測因子の探索研究」における残余血漿検体または保存血漿検体を用いて可溶性免疫因子（可溶性 PD-L1, 可溶性 PD-1, 可溶性 CTLA-4）を測定し、測定値の分布や臨床データとの関連を評価する。本試験により上記可溶性免疫因子の II-III A 期におけるバイオマーカーとしての意義を検討する。

- ・ 主な検討項目：切除可能非小細胞肺癌 II-III A 期における可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と無再発生存期間・全生存期間との関連
- ・ その他の主な検討事項：可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と臨床背景因子との関連

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

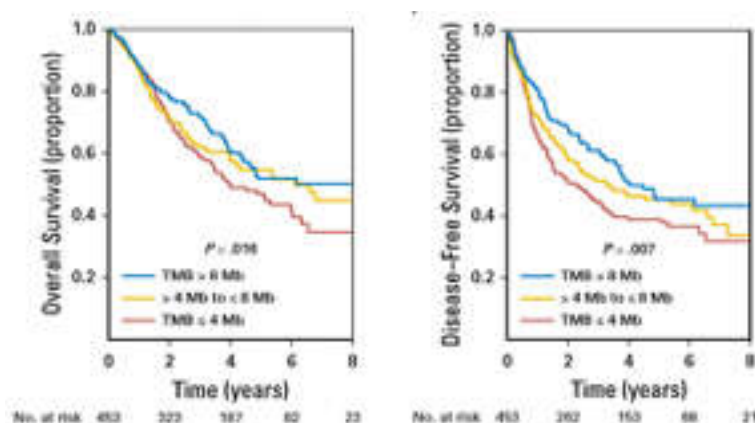
Programmed cell death protein 1 (PD-1、別名 CD279) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞表面受容体であり T 細胞や pro-B 細胞に発現している。PD-1 は PD-L1、PD-L2 のふたつのリガンドと結合するが、これらの PD-1/PD-L1 結合の阻害は抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化および癌細胞に対する細胞障害活性を増強することで抗腫瘍効果を示す。進行・再発非小細胞肺癌など複数の癌腫でこれらの PD-1/PD-L1 経路の阻害を目的とした免疫チェックポイント阻害剤の効果が証明され、標準治療として使用されるようになってきている。

進行・再発非小細胞肺癌では、腫瘍組織における PD-L1 蛋白の発現と抗 PD-1 抗体の有効性に正の相関があることが知られており、PD-L1 発現は進行・再発非小細胞肺癌の治療方針を決定する上で必須の情報となった。また、tumor mutation burden (TMB) の高い患者では PD-L1 発現に関わらず免疫チェックポイント阻害剤の併用効果を認めることが報告され¹⁾、免疫チェックポイント阻害剤治療における新たなバイオマーカーとして臨床応用への開発が進んでいる。

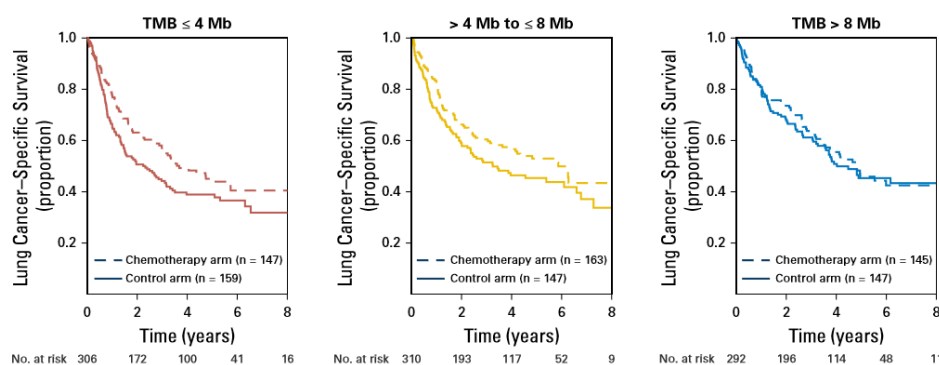
切除可能病期の非小細胞肺癌では PD-L1 発現が高い場合は無再発生存期間が短いなど予後不良因子であることや^{2,3)}、TMB の低い患者群は予後不良であり(図 1)、TMB の低い患者群で術後補助化学療法の効果がより高いことが報告されている(図 2)⁴⁾。このように進行・再発非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤

のバイオマーカー因子は早期肺癌患者でも確認可能であり、それらの因子は進行再発病期患者と同様に免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなり得る可能性がある。しかし切除可能病期の非小細胞肺癌患者におけるその他の免疫関連バイオマーカー候補因子の評価は十分とはいえず、今後免疫チェックポイント阻害剤を術後治療セッティングで開発していく上でこれらの因子のベースライン評価や臨床データとの関連の検討は重要な情報になると考えられる。

(図 1) 非小細胞肺癌 II-III 期における nonsynonymous TMB による予後予測(左：全生存期間、右：無再発生存期間) ⁴



(図 2) 非小細胞肺癌 II-III 期における nonsynonymous TMB による術後補助化学療法の効果予測 ⁴



前述のように PD-L1 発現は PD-1/PD-L1 標的治療の臨床効果と関連があるとされているが、効果予測のバイオマーカーとして完全とは言い難い。実際に PD-L1 の発現が低い患者で著明な抗腫瘍効果を認めることもある。この理由としては腫瘍組織での PD-L1 発現の不均一性 (heterogeneity) や腫瘍生検のタイミング、免疫染色での PD-L1 発現陽性の定義(複数の染色抗体の存在、染色部位が腫瘍細胞で

あるか免疫細胞であるか、陽性のカットオフ値)などが挙げられる。さらにはバイオマーカー分析に使用できる腫瘍検体量は限られているという現実がある。一方でPD-L1, PD-1, CTLA-4 遺伝子には、それぞれ可溶性 PD-L1, 可溶性 PD-1, 可溶性 CTLA-4 を含むいくつかのスプライシングバリエーションが存在する。可溶性免疫因子の詳細な機能は不明な点も多いが、可溶性 PD-L1 は腫瘍細胞およびサイトカインにより活性化した成熟樹状細胞やマクロファージといった免疫細胞いずれからも産生されることが報告されている⁵。切除可能な早期肺癌におけるこれらの可溶性因子のデータはないが、腎細胞癌では術前の可溶性 PD-L1 高値はより大きな腫瘍径や進行した病期・グレード、腫瘍壊死などに関連しており、予後不良因子であることが報告されている⁶。臨床病期 IV 期の悪性黒色腫患者の治療開始前可溶性 PD-L1 が高値である場合、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブや抗 PD-1 抗体の効果は低く⁵、一方で同じ悪性黒色腫において可溶性 CTLA-4 が高値である場合イピリムマブの有効性が高い事を示唆する結果が報告されている⁷。このように、血液中の可溶性 PD-L1, 可溶性 PD-1, 可溶性 CTLA-4 は切除可能病期の非小細胞肺癌においても免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとなる可能性がある。

近畿大学では京都大学およびシスメックス社との共同研究で可溶性 PD-L1, PD-1, CTLA-4 に対する高感度アッセイ (High Sensitivity ChemiLuminescent Enzyme Immunoassay = HISCL) の臨床開発を進めており、進行・再発非小細胞肺癌における可溶性 PD-L1, 可溶性 PD-1, 可溶性 CTLA-4 と抗 PD-1 抗体の治療効果の関連を現在検討中である。今回切除可能病期非小細胞肺癌の血漿検体を解析することで可溶性 PD-L1, 可溶性 PD-1, 可溶性 CTLA-4 が早期非小細胞肺癌でどのように発現しているかを評価し、臨床背景因子や予後との関連性を検討することは、今後免疫チェックポイント阻害剤を含む術後の治療戦略開発につながる可能性があると考えられる。特に PD-1 や CTLA-4 は免疫細胞にしか発現しておらず、血液中のこれらの可溶性因子を測定・評価することで腫瘍側と宿主側の免疫状態を評価できる可能性がある。

2.2. 研究デザイン

2.2.1. 本試験の臨床的仮説とデザイン設定

上述のように他癌腫において可溶性 PD-L1 は予後と負の関連があることが報告されており、切除可能病期非小細胞肺癌においても可溶性免疫因子は予後と関連する可能性があると考えられる。また、腫瘍免疫に関連するバイオマーカーの一つである TMB の高低により非小細胞肺癌術後補助化学療法の効果が異なることは、可溶性免疫因子も同様に術後補助化学療法のバイオマーカーとなりうる可能性を示唆する。本研究は非小細胞肺癌 II-III A 期の血漿検体を用いて臨床的背景や疾患予後と

の相関を検討する後方視的研究である。

2.2.2. 検討項目の設定根拠

- ・ 主な検討項目：切除可能非小細胞肺癌 II-III A 期における可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と無再発生存期間・全生存期間との関連
- ・ その他の主な検討事項：可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と臨床背景因子との関連

可溶性免疫因子と切除可能病期非小細胞肺癌の生存との関連、また術後補助化学療法の安全性・忍容性や切除可能病期非小細胞肺癌の臨床背景因子との関連は不明である。このため本研究では検討すべき項目として以下のように設定する。切除可能病期非小細胞肺癌の疾患予後は全生存期間および無再発生存期間を用いて評価されることが一般的である。このため本研究でもこれらの項目を疾患予後の指標として使用する。術後補助化学療法の有効性の指標としても全生存期間、無再発生存期間を用いる。無再発生存期間の解析で用いたカットオフ値を用いて可溶性免疫因子と術後補助化学療法の安全性・忍容性の関連、切除可能病期非小細胞肺癌の臨床背景因子との関連も検討する。安全性・忍容性の指標として有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常を用いる。臨床背景因子の検討には組織型、病期、年齢、性別、PS、喫煙歴を用いる。

2.2.3. 登録数設定根拠

本後方視的研究はバイオマーカーと無再発生存期間・全生存期間との関連を検討する探索的研究であり、WJOG4107 試験への参加の同意が得られた被験者 200 例が対象となる。そのため、推定精度を高めるために、使用可能な残余・保管検体を有する症例から可能な限りの登録を行うものとする。統計的仮説検定に基づく症例数設計は行わない。

2.3. 対象

WJOG4107 試験に登録された症例のうち、余剰血漿検体もしくは保存血漿検体を使用可能な症例。

2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は WJOG4107 試験に登録され、余剰血漿検体もしくは保存血漿検体を使用可能な症例を対象とした後方視的研究である。また、解析に用いる血漿検体は既に採取・提出済の残余検体を使用するため、本研究による身体的な侵襲はない。

2.5. 予定登録数と研究期間

WJOG4107 試験への参加の同意が得られた被験者ののうち、使用可能な残余・保管検体を有する症例から可能な限りの登録を行なうものとする

登録期間：2019年9月1日～2020年3月31日

研究期間：2019年9月1日～2022年3月31日

3. 対象症例の選択

3.1. 適格基準

「2.3 対象」を参照のこと。

3.2. 除外基準

特に設定しない

4. 症例登録

4.1. 登録手順

1. 各施設は WJOG データセンターへ試験実施計画書が施設審査機関に承認されたことを示す文書を FAX にて通知する。
2. WJOG データセンターは、検体保管施設に保管管理されている当該施設の検体登録番号（WJOG4107における検体登録番号）を参加施設へ通知する。
3. 参加施設は、施設審査機関での規定に従い、利用可能な症例の検体登録番号を WJOG データセンターへ登録する。
4. WJOG データセンターは、研究事務局、測定機関へ利用可能な症例の検体登録番号を通知する。

4.2. 登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL： 06-6633-7400 FAX： 06-6633-7405

E-mail： datacenter@wjog.jp

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

5. 調査項目・臨床情報

5.1. 患者基本情報

以下の情報は WJOG4107 試験のデータを利用する。

生年月日 / 年齢、性別、ECOG performance status (PS)、組織型、原疾患に対する手術歴（治療内容、最終手術日）、喫煙歴（年数、本数）、TNM 分類、術後病理病期、臨床検査値

5.2. 術後補助化学療法治療内容

以下の情報は WJOG4107 試験のデータを利用する。

レジメン、開始時の ECOG PS、WJOG4107 試験登録日・治療開始日、投与サイクル数、最終投与日、PD 確認日、治療中止日、治療中止理由 (PD、毒性中止、その他の内容)、有害事象、術後補助化学療法期間の臨床検査値

5.3. 生存情報

生存情報は WJOG4107 試験のデータを使用する。

5.4. 後治療

以下の情報は WJOG4107 試験のデータを使用する。

後治療の有無、後治療の内容

6. バイオマーカー

6.1. バイオマーカー解析

本研究では切除可能な早期病期肺癌に対する可溶性免疫因子のバイオマーカーとしての意義を検討するため、以下に記載する可溶性免疫因子の測定を行う。

6.2. 血漿検体を用いた可溶性免疫因子の測定

WJOG4107 試験で術後補助化学療法開始前に採取・保存された血漿検体の残余検体もしくは保存検体を用いて可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 の項目の測定を行う。測定手法としてはシスメックス社にて開発されている高感度アッセイ (CLEIA) を使用し、測定はシスメックス社で実施する。可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と全生存期間、無再発生存期間の関連を検討する。また可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 と安全性、忍容性（有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常を用いて評価）臨床背景因子（組織型、病期、年齢、性別、PS、喫煙歴）との関連を検討する。

6.3. 腫瘍組織を用いた免疫組織染色

本研究では腫瘍組織を用いた解析の実施は予定していないが、WJOG12219LTR 試験など、別プロトコルで測定・評価される WJOG4107 参加症例の腫瘍組織中の PD-L1 蛋白発現や腫瘍遺伝子変異数の結果と本研究の試験結果を統合して解析を行う可能性がある。

6.4. 検体の送付

近畿大学医学部ゲノム生物学教室に保管されている血漿検体を測定機関であるシスメックス社に研究事務局が送付する。

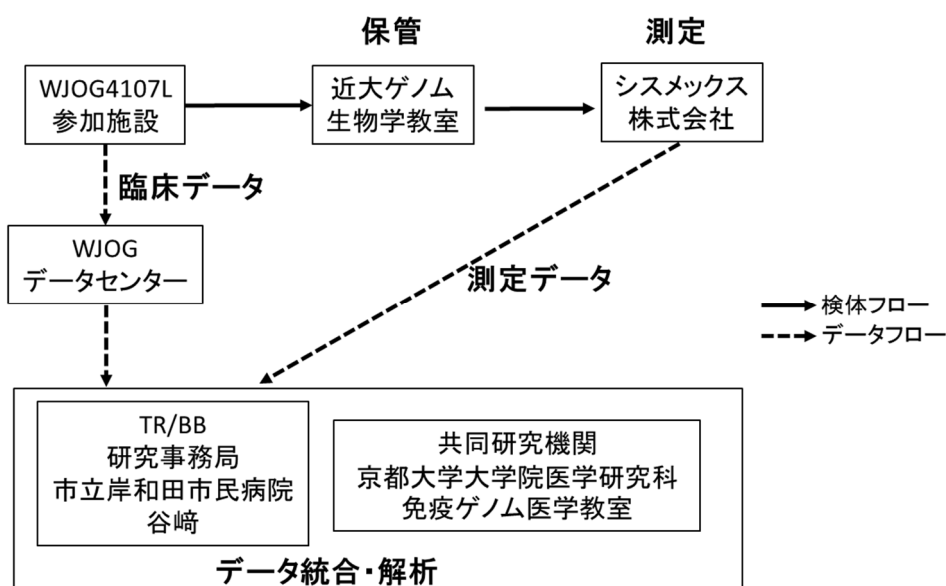
6.5. 検体の保管

検体保管場所は、近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンター内の研究室である。検体保管責任者は近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンター 西尾和人とする。

6.6. 検体の廃棄

検体の廃棄は、検体等提供患者より同意の撤回があった場合、その他研究者が廃棄の必要性を認めた場合などに行われるが、その際には匿名化番号などを削除した上で適切に廃棄する。本研究は、余剰検体を用いた解析研究であり、測定に必要な検体量のみを使用するため、新たな余剰検体は発生しない。本研究の測定に付随して発生した試料は、研究終了後にすべて廃棄する。

7. 研究のフローチャート



選択基準を満たした症例をデータセンターに登録する。

研究事務局は近畿大学ゲノム生物学教室に保存されている残余血漿検体・保管検体を測定機関に送付する。

研究事務局はすでに WJOG データセンターで管理されている WJOG4107 試験の臨床データと血漿検体の測定結果のデータ統合・解析を行う。

8. 統計的事項

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

8.1. 解析対象集団

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

8.2. データの取扱い

8.2.1. 試験実施計画書逸脱データの取扱い

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

8.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

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

8.3. 統計解析手法

全ての項目は 8.1. で定めた解析対象集団について解析を行う。

8.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

8.3.2. 主解析

各バイオマーカー（可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4）と無再発生存期間の関連の解析には 2 年目時点での時間依存性 ROC 解析を用いる。この解析に基づいて、各バイオマーカーのカットオフ値を推定する。

推定されたカットオフ値で各バイオマーカーを 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて無再発生存曲線を作成する。Log-rank 検定を用いて p 値を算出するが、検定の有意水準は定めない。また、比例ハザードモデルを用いてハザード比とその 95% 信頼区間を算出する。

バイオマーカーで分けられた 2 つのサブグループごとに、Kaplan-Meier 法を用いて TS-1 群と CDDP+TS-1 群の無再発生存曲線を作成する。また、説明変数に治療群、バイオマーカーで分けられた 2 群、これらの交互作用項を含む比例ハザードモデルを用いて、各項のハザード比を算出する。

上記と同様の解析を、6 ヶ月、1 年、5 年目時点での時間依存性 ROC 解析を用いることでも行う。

無再発生存期間の定義は、登録日から治験責任医師等の判定 (RECIST 1.1 版に基づく) で進行を最初に認めた日又はあらゆる原因による死亡日までの期間とする。画像所見を伴わない病状悪化は、無再発生存期間の決定に用いられる進行とはみなさない。進行が報告される前に死亡した被験者は、死亡日で進行したとみなす。進行も死亡もしなかった被験者は、最後に画像診断を実施した日で打ち切りとする。画像診断を一度も受けず、かつ死亡しなかった被験者は、無作為化された日で打ち切りとする。進行の報告より前に緩和的局所療法又は悪性腫瘍に対する後治療を開始した被験者は、緩和的局所療法又は悪性腫瘍に対する後治療のいずれか早い開始の前で最後に画像診断を実施した日で打ち切りとする。

8.3.3. 副次的解析

全生存期間について 8.3.2 と同様の解析を行う。

全生存期間の定義は、登録日から死亡日までの期間とする。死亡しなかった被験者は、最後に生存が確認された日で打ち切りとする。

安全性・忍容性の指標として有害事象、重篤な有害事象、死亡及び臨床検査値異常を用いる。8.3.2 の 2 年目時点での時間依存性 ROC 解析で求めたカットオフ値を用いて高値、低値の人数と有害事象の頻度や臨床検査値異常の割合を集計する。

各バイオマーカーと組織型、病期、年齢、性別、PS、喫煙歴の関連を検討する。年齢以外の項目についてはカテゴリごとにバイオマーカー値の要約統計量を算出する。また、8.3.2 の 2 年目時点での時間依存性 ROC 解析で求めたカットオフ値を用いて高値、低値の人数とその割合を集計する。年齢については散布図を作成する。また、年齢を 65 歳以上と未満に分けて上記と同じ解析を行う。

9. 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（試験実施時における最新版を適用する）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）に従い本試験を実施する。

また、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

9.1. 患者のプライバシーの保護

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）を遵守して実施される。個人情報、WJOG データセンターにより匿名化され厳重に管理される。連結した遺伝子情報が、解析施設および第三者に渡ることはない。WJOG データセンターは、各施設よりの症例登録に際し、WJOG12319LTR 登録番号を付与し、当該登録施設に FAX で通知する。検体保管施設および測定施設に送られる情報は、検体登録番号のみとする。本研究の発表・報告に際して、検体提供者の氏名をはじめとする個人を特定されるような情報は一切公表しない。

9.2. 同意の取得

本試験は残余・保存検体を用いた非介入試験であるため参加施設ホームページ、

WJOG ホームページ、掲示板等のいずれかにて研究内容を公開しオプトアウトの形式を採用する。

9.3. 被験者およびその関係者からの相談に対する対応

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

9.4. 施設審査機関の承認

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

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

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

9.5. 施設の承認の年次更新

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。

10. モニタリングと監査

10.1. モニタリング

本試験では実施しない。

10.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。監査の手順等は原則として WJOG 施設監査手順に従う。

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

監査結果は、施設責任者、施設長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、WJOG 理事長に提出される。また、（常任）理事会に提出される。

11. 試験の品質管理および品質保証

11.1. データの品質管理

本試験の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。

11.2. データの品質保証

本試験の品質は、10 および 11-1 で得られる情報内で、これを保証する。

11.3. 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG のモニタリングおよび監査時に原資料等の全ての試験関連記録を直接閲覧に供する。

11.4. データの取扱いおよび記録の保存

11.4.1. データの取扱い

試験実施施設および WJOG は、本試験に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

11.4.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

1) 試験実施施設

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設代表医師とする。

2) WJOG、研究事務局および測定機関

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者はそれぞれ、データセンター長、研究代表者、測定機関の施設研究代表者とする。

12. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

12.1. 試験実施計画書の改訂

試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価へ

の影響について、必要に応じ効果安全性評価委員会等と協議した上で改訂を行う。WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

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

12.2. メモランダム

プロトコル記載の変更が至急に周知すべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

12.3. 試験実施計画からの逸脱等

各施設の施設代表医師または試験担当医師は、施設代表医師が WJOG との事前の文書による合意および施設審査機関の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。

ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ない場合、この限りではない。

12.4. 試験実施中止および中断

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

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

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

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

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

13. 試験終了とその報告

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

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

本試験終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

14. 試験の費用負担

14.1. 試験運営費用

本試験の測定に要する費用および運営に関する費用は、シスメックス社の援助を受ける。

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

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

16. 試験結果の公表と成果の帰属

16.1. 結果の公表

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

16.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

16.3. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。本研究にて生じた可溶性 PD-L1、可溶性 PD-1、可溶性 CTLA-4 に関する知的財産権は WJOG、京都大学、近畿大学とシスメックス社に帰属する。

16.4. データの二次利用

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

16.5. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本試験データおよび帳票類を提供することがある。

17. 試験計画の事前登録

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

18. 試験実施体制

18.1. 試験運営機関

西日本がん研究機構 (WJOG) が本試験を運営する。

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

18.2. 試験依頼者

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

理事長 中川 和彦

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

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

18.3. 研究代表者

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

18.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

谷崎 潤子
市立岸和田市民病院 腫瘍内科
〒596-8501 大阪府岸和田市額原町 1001 番地
Tel : 072-445-1000 Fax : 072-441-8812
E-mail: tanizaki_j@med.kindai.ac.jp

18.5. 共同研究機関・測定機関

・共同研究機関 京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学教室
本庶 佑、茶本 健司
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町京都大学医学部 A 棟 1 階
Tel: 075-753-4371 Fax: 075-753-4388
担当業務：可溶性免疫因子の解析、研究全般に関する助言

・測定機関 シスメックス株式会社
中央研究所 先端工学研究グループ
部長 佐藤 利幸
〒651-0073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1 丁目 5 番 1 号
Tel: 078-992-5988 Fax: 078-992-3284
担当業務：可溶性免疫因子の測定

18.6. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

18.7. 登録および問合せ先

WJOG データセンター
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

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

データセンター責任者： 中村 慎一郎

18.8. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

18.9. 統計解析責任者

千葉康敬

近畿大学病院臨床研究センター

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL : 072-366-0221 Fax : 072-368-1193

18.10. 安全性評価責任者

工藤 新三 大阪社会医療センター附属病院

WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

18.11. 実施施設および施設代表医師名

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

19. 文献

1. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al: Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med 378:2093-2104, 2018
2. Cao L, Wang X, Li S, et al: PD-L1 is a Prognostic Biomarker in Resected NSCLC Patients with Moderate/high Smoking History and Elevated Serum SCCA Level. J Cancer 8:3251-3260, 2017
3. Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, et al: Scoring of PD-L1 expression intensity on pulmonary adenocarcinomas and the correlations with clinicopathological factors. ESMO Open 1:e000083, 2016
4. Devarakonda S, Rotolo F, Tsao MS, et al: Tumor Mutation Burden as a Biomarker in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin

Oncol:Jco2018781963, 2018

5. Zhou J, Mahoney KM, Giobbie-Hurder A, et al: Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res* 5:480-492, 2017

6. Frigola X, Inman BA, Lohse CM, et al: Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 17:1915-23, 2011

7. Pistillo MP, Fontana V, Morabito A, et al: Soluble CTLA-4 as a favorable predictive biomarker in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab: an Italian melanoma intergroup study. *Cancer Immunol Immunother*, 2018

20. 実施計画書改訂履歴

2019年8月23日

常任理事会承認 (Ver. 1.00)