

West Japan Oncology Group  
西日本がん研究機構

WJOG14620MTR

「ニボルマブ (ONO-4538) 拡大治験  
原発不明癌に対する多施設共同非盲検非対照試験」における  
附随研究 ( WJOG14620MTR )

An Open-Label, Expanded Access Program  
with Nivolumab (ONO-4538) for cancer of unknown primary (CUP)  
(NivoCUP-2) Biomarker study (WJOG14620MTR)

## 研究計画書

### 【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】

舩石 俊樹 愛知県がんセンター 薬物療法部

### 【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

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: tanizaki\_j@med.kindai.ac.jp

**【バイオマーカー事務局】**

氏名：坂井 和子

所属：近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

氏名：伊藤 彰彦

所属：近畿大学医学部 病理学教室

氏名：富樫庸介

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域、千葉県がんセンター研究所

**プロトコール作成履歴**

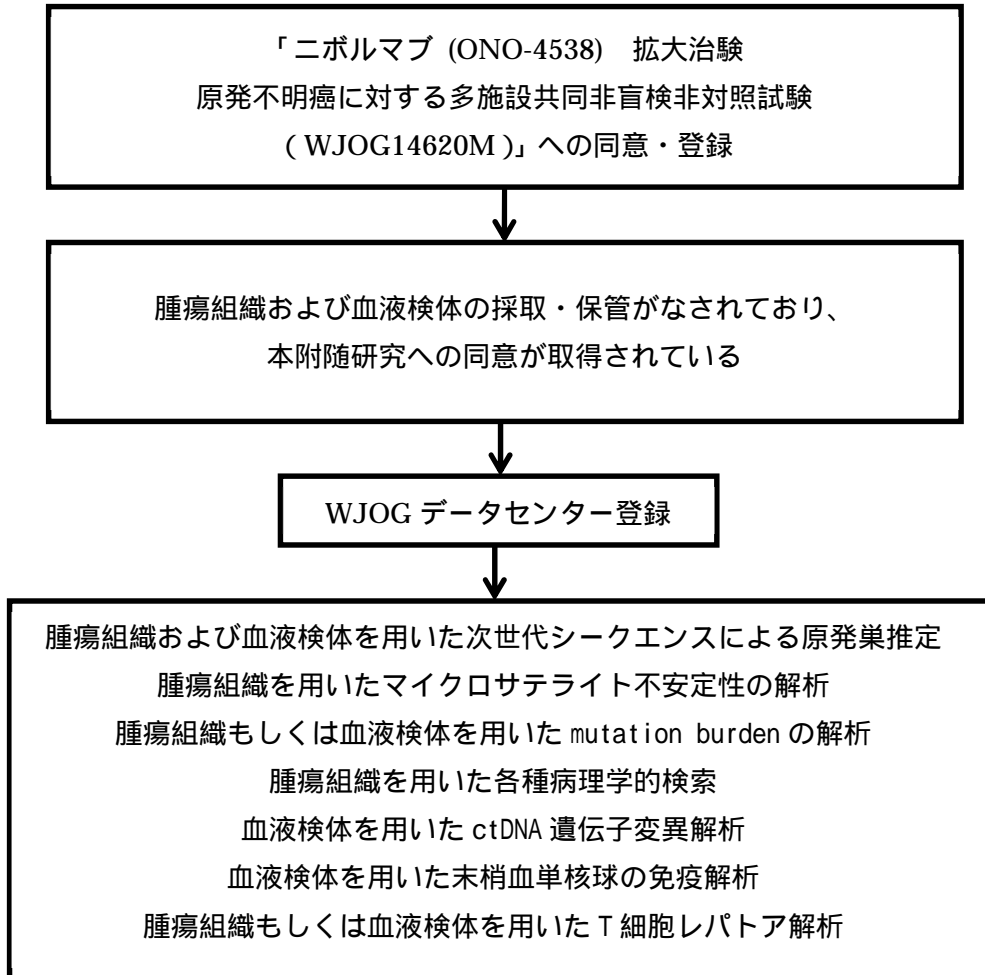
2021年4月3日 常任理事会承認 (ver. 1.00)

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000044038

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

「ニボルマブ(ONO-4538) 拡大治験 原発不明癌に対する多施設共同非盲検非対照試験」(WJOG14620M) に附随するバイオマーカー研究として、原発不明癌患者におけるニボルマブ治療のバイオマーカーを探索的に検討する。

### 0.3. 対象

WJOG14620M 試験に参加・登録される症例のうち、WJOG14620M 試験において将来の探索的バイオマーカー検査のためのがん組織・血液検体の採取・保管に同意し、

本研究に関して別途同意が得られた症例

#### **0.4. 予定登録数と研究期間**

予定登録数：WJOG14620M 試験に登録された被験者の中から、可能な限りの登録を行うものとする。

予定登録期間：IRB 承認後、本体試験終了 1 年後まで

予定追跡期間：最終症例登録日より 3 年間

予定解析期間：最終症例登録日より 5 年間

#### **0.5. 連絡先**

試験内容に関する連絡先

研究事務局

谷崎 潤子

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: 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**

本試験の運営に要する費用は、小野薬品工業株式会社の援助を受ける。

## 【目次】

0. 概要 .....	3
0.1. シェーマ .....	3
0.2. 目的 .....	3
0.3. 対象 .....	3
0.4. 予定登録数と研究期間 .....	4
0.5. 連絡先 .....	4
0.6. 試験運営費用 .....	4
1. 目的 .....	8
2. 背景と研究計画の根拠 .....	8
2.1. 背景 .....	8
2.2. 研究デザイン .....	9
2.2.1. 本試験のデザイン設定 .....	9
2.2.2. 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 .....	10
3. 対象症例の選択 .....	10
4. 試験参加 .....	11
4.1. WJOG 施設登録 .....	11
4.2. 必要書類提出 .....	11
5. 症例登録 .....	11
5.1. 登録手順 .....	11
5.2. 登録に関する連絡先 .....	11
5.3. 登録の完了 .....	11
5.4. 保管書類 .....	11
5.5. 注意事項 .....	12
6. 診療情報・臨床検査 .....	12
7. バイオマーカー .....	13
7.1. バイオマーカー解析 .....	13
7.2. 検体の保管および送付 .....	14
7.3. 検体の廃棄 .....	14
8. 研究のフローチャート .....	15
9. データ収集 .....	16
9.1. 登録番号 .....	16
10. 統計的事項 .....	16

10.1.	データの取扱い.....	16
10.1.1.	試験実施計画書逸脱データの取扱い.....	16
10.1.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い.....	16
10.2.	統計解析手法.....	16
11.	倫理的事項.....	17
11.1.	患者のプライバシーの保護.....	17
11.2.	同意の取得.....	17
11.3.	説明文書による患者への説明事項.....	17
11.4.	説明文書および同意書の作成と改訂.....	18
11.5.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応.....	18
11.6.	施設審査機関の承認.....	18
11.7.	施設の承認の年次更新.....	18
12.	モニタリングと監査.....	19
12.1.	モニタリング.....	19
12.2.	監査.....	19
13.	試験の品質管理および品質保証.....	19
13.1.	データの品質管理.....	19
13.2.	データの品質保証.....	19
13.3.	記録の閲覧.....	19
13.4.	データの取扱いおよび記録の保存.....	19
13.4.1.	データの取扱い.....	19
13.4.2.	記録の保存.....	20
14.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了.....	20
14.1.	試験実施計画書の改訂.....	20
14.2.	メモランダム.....	20
14.3.	試験実施計画からの逸脱等.....	20
14.4.	試験実施中止および中断.....	21
15.	試験終了とその報告.....	21
16.	試験の費用負担.....	21
16.1.	試験運営費用.....	21
17.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項.....	21
18.	試験結果の公表と成果の帰属.....	22
18.1.	結果の公表.....	22
18.2.	総括報告.....	22
18.3.	知的財産権.....	22
18.4.	データの二次利用.....	22

18.5.	データの提供	22
19.	試験計画の事前登録	22
20.	試験実施体制	23
20.1.	試験運営機関	23
20.2.	試験依頼者	23
20.3.	研究代表者	23
20.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）	23
20.5.	共同研究機関・測定機関	23
20.6.	外部委託機関	24
20.7.	統計解析責任者	24
20.8.	プロトコール評価責任者	24
20.9.	登録および問合せ先	24
20.10.	施設監査責任者	25
20.11.	安全性評価責任者	25
20.12.	実施施設および施設代表医師名	25
21.	文献	25
22.	実施計画書改訂履歴	27

## 1. 目的

「ニボルマブ(ONO-4538) 拡大治験 原発不明癌に対する多施設共同非盲検非対照試験 (WJOG14620M)」に附随するバイオマーカー研究として、原発不明癌患者におけるニボルマブ治療のバイオマーカーを探索的に検討する。

## 2. 背景と研究計画の根拠背景

原発不明癌とは、十分な検索にも関わらず原発巣が不明で、組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍のことである<sup>1,2</sup>。頻度としては全癌症例のうち約 1-5%に存在するとされる。これらの症例は実際にはいずれかの原発から発生している点から heterogeneity の強い集団であり、概して予後不良とされており生存期間中央値は 6-12 カ月と考えられている<sup>3</sup>。欧米ではこの原発不明癌という疾患概念は定着しており、日本においても日本臨床腫瘍学会による診療ガイドラインが制定されている<sup>4</sup>。治療としては、転移巣のみ存在していることから一般的には全身療法である化学療法が適応となることが多く、局所療法である手術や放射線療法は化学療法との併用での集学的治療の一環として行われるか、あるいは適応にならないことが多い。実地臨床ではカルボプラチン+パクリタキセル併用療法がもっともで頻用されているレジメンとなっているが、現在までに緩和ケアとの比較試験を含め大規模な化学療法の意義を問う比較第 III 相試験の報告はない。この腫瘍に対する標準的治療法は存在せず、原発不明癌患者に対する治療法の開発が切望されている。

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、PD-L1、PD-L2 のふたつのリガンドと結合する<sup>4</sup>。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。ニボルマブは完全ヒト型 IgG4 ( )モノクローナル抗体であり、活性化免疫細胞上に発現する PD-1 受容体と結合することで PD-1 とそのリガンドである PD-L1 の結合を阻害する。それにより抑制系シグナルが解除され宿主の抗腫瘍免疫反応が増強する<sup>5</sup>。2020 年 10 月時点で悪性黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、胃癌および食道癌に対してその使用が承認され<sup>6-15</sup>、その他の幅広い癌腫に対してもニボルマブの一定の有効性が示されている。我々は原発不明癌 72 例の腫瘍組織検体に対して nCounter® PanCancer Immune Profiling Panel を用いた 730 種類の免疫関連遺伝子発現解析を行い、非小細胞肺癌や悪性黒色腫などの免疫チェックポイント阻害薬が既に標準治療となっている癌腫と同程度に原発不明癌でも免疫関連遺伝子を高発現する集団が存在することを報告した<sup>16</sup>。また、



非小細胞肺癌等では腫瘍における PD - L1 発現と抗 PD-1 抗体の有効性には相関があることが報告されているが、原発不明癌においても免疫組織化学検査で評価される PD-L1 高発現症例が一定の割合で存在することを確認している<sup>16</sup>。

このような科学的背景のもとに行われた「原発不明癌に対するニボルマブ(ONO-4538)の有効性を検討する第 II 相試験」(NivoCUP、UMIN000030649)では、主要評価項目の化学療法既治療例におけるニボルマブの奏効率(独立した中央判定)は 22.2%(95%CI [ 11.2, 37.1 ])であり、同試験の主要評価項目を達成した<sup>17</sup>。探索的評価項目の化学療法未治療例におけるニボルマブの奏効率は 18.2%(95%CI [ 2.3, 51.8 ])であり、化学療法既治療例と類似した成績であった<sup>17</sup>。また、NivoCUP 試験における無増悪生存期間中央値は化学療法既治療例で 4.0 カ月(95%CI [ 1.9, 5.8 ])、未治療例で 2.8 カ月(95%CI [ 1.1, 6.5 ])、生存期間中央値は、化学療法既治療例で 15.9 カ月(95%CI [ 8.4, 21.5 ])、未治療集団で未到達(95%CI [ 2.6, 未到達 ])であった。また、登録 365 日以内に採取された腫瘍組織検体を用いた免疫組織染色により PD-L1 発現を事前に規定されたカットオフ値(1%、10%、50%)で評価したところ、PD-L1 発現が高い方がよりニボルマブの治療効果が高いことが示唆される結果であった<sup>17</sup>。しかし、原発不明癌におけるニボルマブの治療効果とそのバイオマーカーの報告は他に存在せず、さらなる詳細検討が必要である。他癌腫において tumor proportion score (TPS) もしくは combined positive score (CPS) で評価される PD-L1 発現以外にも CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球、high mutation burden、マイクロサテライト不安定性、免疫関連遺伝子発現プロファイルなど特定の免疫関連因子すなわち腫瘍微小免疫環境を有する例で免疫チェックポイント阻害剤の有効性が高いことが知られており、全体の集団として免疫チェックポイント阻害薬の有効性が証明されたがん種ではそのような特徴を有する例が比較的多いことが報告されている<sup>18-19</sup>。これらの因子は原発不明癌においてもニボルマブのバイオマーカーとなりうる可能性がある。また、原発不明癌は heterogeneity の強い集団であるが遺伝子発現解析による推定原発巣に基づいた薬物療法を行うことで比較的良好な治療効果が期待できる患者集団がいることが報告されている<sup>20-21</sup>。推定された原発巣グループの中には免疫チェックポイント阻害剤がすでに標準治療として導入されている癌腫も多数あり、原発不明癌患者サブグループとニボルマブの治療効果の関連の検討は原発不明癌の疾患特異性に基いた興味深い知見になると考えられる。このように原発不明癌におけるニボルマブのバイオマーカーが明確となれば適切な患者集団の選択に大いに貢献できると考える。

## 2.2. 研究デザイン

### 2.2.1. 本試験のデザイン設定

本研究は原発不明癌患者の腫瘍組織および血液検体を用いてニボルマブ治療のバイオマーカーを同定、解明することを目的とした後方視的バイオマーカー研究である。

### 2.2.2. 登録数設定根拠

本研究はバイオマーカーとニボルマブの臨床効果との関連を検討する探索的研究であり、WJOG14620M 試験に登録された患者のうち、本附随研究に同意した患者が対象となる。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

WJOG14620M 試験に参加・登録される症例のうち、WJOG14620M 試験において将来の探索的バイオマーカー検査のためのがん組織・血液検体の採取・保管に同意し、本研究に関して別途同意が得られた症例

### 2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本試験は WJOG14620M 試験で収集・保管された腫瘍組織検体および血液検体を用いるため、新たな検体の採取による侵襲性を有さない。

### 2.5. 予定登録数と研究期間

WJOG14620M 試験に登録された被験者の中から、可能な限りの登録を行うものとする。

予定登録期間：IRB 承認後、本体試験終了 1 年後まで

予定追跡期間：最終症例登録日より 3 年間

予定解析期間：最終症例登録日より 5 年間

## 3. 対象症例の選択

対象症例

- ・ WJOG14620M 試験に参加・登録される症例
- ・ WJOG14620M 試験において将来の探索的バイオマーカー検査のためのがん組織・血液検体の採取・保管に同意し、本研究に関して別途同意が得られた症例

## 4. 試験参加

### 4.1. WJOG 施設登録

参加する施設は、参加申し込みに先立って WJOG 施設登録を完了している必要がある。

### 4.2. 必要書類提出

- 1) 施設審査機関の審査に基づく、施設の試験参加承認書を WJOG に FAX 送信もしくは PDF を E-mail で送付する。
- 2) WJOG は施設の試験参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 3) WJOG は参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける。

## 5. 症例登録

### 5.1. 登録手順

登録票に必要な事項をすべて記入の上、WJOG に登録票を送付する。

FAX 番号：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）

### 5.2. 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）

### 5.3. 登録の完了

WJOG は、登録番号を記載した「登録結果通知」を登録医師宛てに発行する。この送付をもって登録完了とする。

### 5.4. 保管書類

- 1) 登録票原本
- 2) 登録結果通知

## 5.5. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。

## 6. 診療情報・臨床検査

以下の情報は WJOG14620M 試験及びフォローアップ観察研究（実施予定）のデータを利用する

### 1) 患者基本情報

- ・ 性別、同意取得時年齢、生年月、身長、ECOG PS、主な既往歴（登録 1 年以内の既往歴およびその他臨床的に意義のあると考えられる既往歴）、合併症、放射線治療歴の有無（有りの場合、実施時期と内容）、喫煙歴の有無、病理組織診断名および結果判明日、転移部位および転移臓器数、原発不明癌に対する治療歴、化学療法の総レジメン
- ・ ニボルマブ治療開始前の以下の検査結果および検査日（胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡、免疫組織化学検査、他科診察）

### 2) ニボルマブ治療に関する情報

- ・ ニボルマブの投与状況（治療開始日、投与量、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）
- ・ ニボルマブの最良総合効果
- ・ 有害事象
- ・ ニボルマブ治療開始時および 2 サイクル day1 投与時の以下の診療情報  
血液学的検査（白血球数（分画を含む））、血液生化学検査（アルブミン、LDH、CRP）

### 3) 生存情報

- ・ 死亡日、最終生存確認日・打ち切り日、死亡理由、打ち切り理由

### 4) その他の情報

- ・ 後治療の有無、後治療の内容
- ・ 免疫組織化学検査による PD-L1 発現（1%、10%、50%を基準とした判定）

## 7. バイオマーカー

### 7.1. バイオマーカー解析

本研究では原発不明癌に対するニボルマブのバイオマーカーを探索するため原発不明癌患者の腫瘍組織および血液検体（血漿検体、末梢血単核細胞（PBMC）検体）を用いて、以下の項目の測定・解析を行う。

非がん部から取得したデータは、正常対照としてのみ使用する。血液検体を用いた項目は検体処理の関係で実施が困難な施設では行わない。疾患進行後に取得された再生検体が WJOG14620M 試験で回収・保管されている場合、再生検体における解析も行う。検体の過不足により、項目によっては実施できない場合もある。

#### 腫瘍組織を用いた原発巣推定

腫瘍組織検体を用いて原発巣推定のための遺伝子発現解析および DNA シーケンスによる遺伝子異常解析を実施する。測定には、IonTorrent システム (Thermo Fisher Scientific 社)を用いる。対象となる遺伝子は、別紙に記載する。

#### 腫瘍組織を用いたマイクロサテライト不安定性、DNA ミスマッチ修復機能欠損解析

腫瘍組織検体を用いてマイクロサテライト不安定性（MSI）および MSI と相補的な解析項目として DNA ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の解析を実施する。MSI の測定にはファルコバイオシステムズによる BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21, NR-24 の検出を、dMMR の測定には免疫染色による MLH1、PMS2、MSH6、MSH2 の評価、Oncomine Tumor Mutation Load Assay パネル等その時点で最適な検査方法を用いる。

#### 腫瘍組織を用いた tumor mutation burden 解析

腫瘍組織を用いて、Oncomine Tumor Mutation Load Assay による tumor mutation burden 解析を実施する。

#### ctDNA 遺伝子変異解析

血液検体を用いて、AVENIO ctDNA Surveillance Panel による遺伝子変異測定を行い、血中 ctDNA の遺伝子変異解析ならびに Mutation burden の解析を実施する。測定には、NextSeq (Illumina 社)を用いる。対象となる遺伝子は、別紙に記載する。

#### 腫瘍組織を用いた病理学的解析

腫瘍組織を用いて、免疫染色を含む病理学的解析を行う。

免疫染色項目：CD3、CD4、CD8、CD45RA、CD45RO、CD62L、CCR7、CD127、FOXP3、T-bet、Eomes、TCF1、TIM-3、LAG-3、PD-1、CTLA-4、TIGIT、GITR、ICOS、OX40、CD11b、CD11c、CD14、CD15、CD33、MHC-class I、MHC-class II、FSP、FGF2、PD-L2 ( B7-H2 )、B7-H3、CD28、CD25、CD80、CD86、CD39、CD103、CD106、CXCR5、CD19、CD20、CD79、CD38、CD40、CD138 など

#### 末梢血免疫解析

血液検体由来の末梢血単核球を用いて Flow cytometry による免疫解析を行う。

解析項目：CD3、CD4、CD8、CD45RA、CD45RO、CD62L、CCR7、CD127、FOXP3、T-bet、Eomes、TCF1、TIM-3、LAG-3、PD-1、CTLA-4、TIGIT、GITR、ICOS、OX40、CD11b、CD11c、CD14、CD15、CD33、MHC-class I、MHC-class II、PD-L2 ( B7-H2 )、B7-H3、CD28、CD25、CD80、CD86、CD39、CD103、CD106、CXCR5、CD19、CD20、CD79、CD38、CD40、CD138 など

#### T 細胞レパトア ( TCR ) 解析

腫瘍検体もしくは血液検体を用いて、Oncomine TCR Beta Assay による解析を行う。

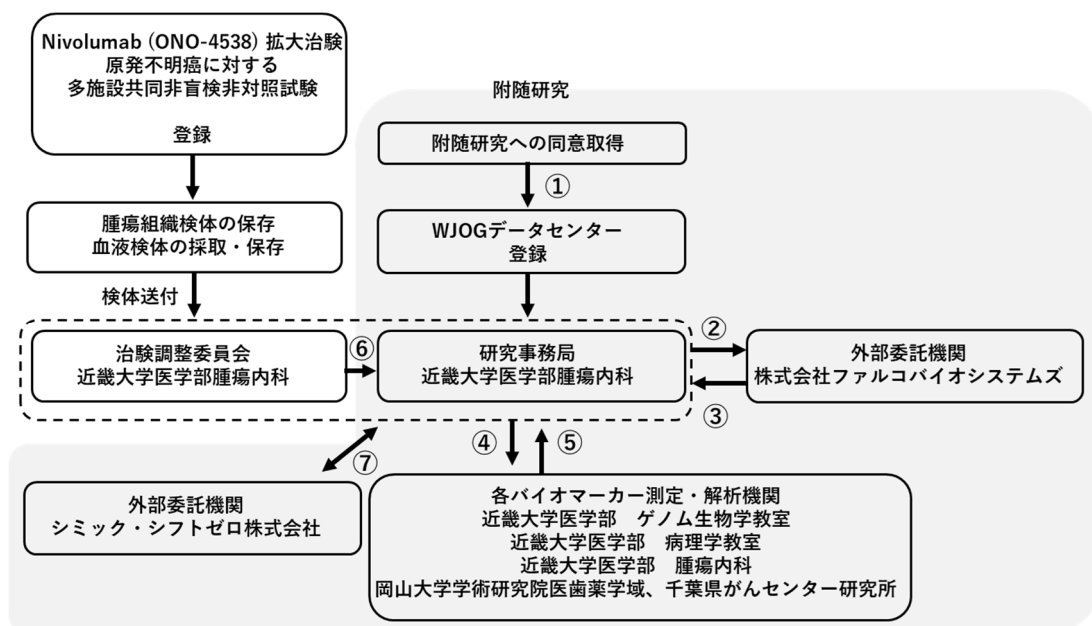
### 7.2. 検体の保管および送付

検体保存場所は、近畿大学医学部腫瘍内科の研究室とする。検体保存責任者は近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 中川和彦とする。近畿大学医学部腫瘍内科に保管されている腫瘍組織および血漿検体を測定機関に研究事務局が送付する。

### 7.3. 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、保管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。

## 8. 研究のフローチャート



本研究に関して同意が得られた症例を WJOG データセンターに登録する。

研究事務局は近畿大学医学部腫瘍内科に保存されている腫瘍組織検体・もしくは腫瘍組織から抽出した DNA 検体を株式会社ファルコバイオシステムズに送付する。

株式会社ファルコバイオシステムズにて MSI 測定し、研究事務局に測定・染色結果を送付する。

各バイオマーカー測定・解析機関に各検体を送付する

- ・ 近畿大学医学部ゲノム生物学教室  
腫瘍組織：原発巣推定解析、tumor mutation burden 解析、  
血漿検体：ctDNA 遺伝子変異解析
- ・ 近畿大学医学部病理学教室  
免疫組織染色標本：染色結果の測定・解析
- ・ 近畿大学医学部腫瘍内科：全項目に関する解析
- ・ 岡山大学学術研究院医歯薬学域、千葉県がんセンター研究所

PBMC：末梢血免疫解析、TCR 解析

腫瘍組織：免疫染色による免疫学的解析

各バイオマーカー測定・解析機関より研究事務局へ測定・解析結果を送付

研究事務局は、各バイオマーカーの測定・解析結果と WJOG14620M 試験の臨床データのデータ統合・解析を行う。

## 9. データ収集

### 9.1. 登録番号

患者の識別には、WJOGにて登録時に付与された登録番号を用いる。

## 10. 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。

### 10.1. データの取扱い

#### 10.1.1. 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、統計解析責任者が協議を行い、取扱いを決定する。

#### 10.1.2. 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。

### 10.2. 統計解析手法

測定結果と臨床情報をあわせた解析は研究事務局およびシミック・シフトゼロ株式会社にて行われる。

Tumor mutation burden のカットオフ値は中央値、平均値、および奏効割合に基づく ROC 解析によって求める。MSI-High, MSI-Low/Microsatellite Stable (MSI-L/MSS)の2群および mutation burden の求められたカットオフ値で分けられた高値群と低値群の2群で以下の解析を行う。

- ・ 群ごとに奏効割合とその95%信頼区間を算出する。群間の奏効割合の差とその95%信頼区間を算出する。
- ・ Kaplan-Meier法を用いて、群ごとに無増悪生存曲線を推定する。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。
- ・ Kaplan-Meier法を用いて、群ごとに生存曲線を推定する。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。

7.1. の推定原発薬に基づいた解析や7.1 ~ の発現解析については探索的に行う。



## 11. 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。

### 11.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。

患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

### 11.2. 同意の取得

試験担当医師は、患者の登録の前に、施設審査機関の承認を得た説明文書を用い 11.3. の項目の十分な説明を行う。また、患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するための十分な時間を与える。

患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。

担当医師は、記名押印又は署名し、日付を記入された同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

同意書の原本は施設の診療録記録方針に従い、保管する。

本人への十分な説明・同意取得を原則とするが、説明機会のない場合には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(試験実施における最新版を適応する)に則り、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。

### 11.3. 説明文書による患者への説明事項

- 1) はじめに
- 2) 臨床研究について
- 3) 研究の背景について
- 4) 本臨床研究の対象と目的および研究の方法
- 5) 検体、情報の取り扱いについて
- 6) 本臨床研究の期間と参加人数
- 7) 本臨床試験に参加することによる利益と不利益
- 8) 研究計画書の開示

- 9) 参加の同意と同意撤回
- 10) 本臨床研究の中止について
- 11) 本臨床研究の倫理面について
- 12) データの二次利用
- 13) プライバシーの保護について
- 14) 病歴等の直接閲覧について
- 15) 知的財産権について
- 16) 本臨床研究の運営費用について
- 17) 利益相反について
- 18) 研究の費用負担と補償について
- 19) 遺伝カウンセリングについて
- 20) 質問の自由
- 21) 問合せ窓口
- 22) 文書による同意

#### **11.4. 説明文書および同意書の作成と改訂**

各参加施設の施設代表医師は、WJOG 説明文書雛型および同意書雛型を参考に、施設版の説明文書および同意書を作成し、施設審査機関の承認を得る。

#### **11.5. 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。

#### **11.6. 施設審査機関の承認**

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書、同意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。

#### **11.7. 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。

## 12. モニタリングと監査

### 12.1. モニタリング

本試験では、登録時情報をもとに主として進捗状況をモニタリングする。施設を訪問してのモニタリングは行わない。

WJOG は、モニタリング状況を定期的に報告する。

### 12.2. 監査

本試験の質の確保を目的として、WJOG 施設調査委員会による調査に含めることがある。監査の手順等は原則として JCTN-施設訪問監査ガイドラインに従う。

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。

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。

## 13. 試験の品質管理および品質保証

### 13.1. 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。

### 13.2. データの品質保証

本試験の品質は、10 で得られる情報内で、これを保証する。

### 13.3. 記録の閲覧

施設代表医師および実施施設は、WJOG の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。

### 13.4. データの取扱いおよび記録の保存

#### 13.4.1. 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、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複製などがないように行う。

#### 13.4.2. 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

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、データセンター長とする。

3) 小野薬品工業株式会社

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管し、小野薬品工業株式会社の判断により小野薬品工業株式会社又は小野薬品工業株式会社が業務を委託する外部機関による保管を継続可能とする。

## 14. 試験実施に関する変更、中止ならびに終了

### 14.1. 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。

### 14.2. メモランダム

試験実施計画書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。

### 14.3. 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。

#### 14.4. 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。

### 15. 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。

### 16. 試験の費用負担

#### 16.1. 試験運営費用

本試験の運営に要する費用は、小野薬品工業株式会社の援助を受ける。

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

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。

1. 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。
2. 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。
3. 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。

## 18. 試験結果の公表と成果の帰属

### 18.1. 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。

### 18.2. 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。

### 18.3. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票のデザイン、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。

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と参加施設および小野薬品工業株式会社の間でその寄与度に応じて分配する。

### 18.4. 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、小野薬品工業株式会社の同意を取得後、(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。

### 18.5. データの提供

試験期間中又は試験終了後、規制当局の指示・指導、小野薬品工業株式会社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有償または無償で小野薬品工業株式会社との合意のうえで提供することがある。

## 19. 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。

## 20. 試験実施体制

### 20.1. 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。

### 20.2. 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 ナンバプラザビル 304号

Tel : 06-6633-7400

Fax : 06-6633-7405

### 20.3. 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

### 20.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問合せ先）

谷崎 潤子

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: tanizaki\_j@med.kindai.ac.jp

### 20.5. 共同研究機関・測定機関

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

責任者：西尾和人（測定実施・解析責任者）

担当業務：腫瘍組織および血液検体を用いた遺伝子解析（遺伝子発現、変異、増幅解析など）

近畿大学医学部病理学教室

責任者：伊藤彰彦（測定実施・解析責任者）

担当業務：腫瘍組織を用いた病理学的検討

岡山大学学術研究院医歯薬学域

千葉県がんセンター研究所

責任者：富樫庸介

担当業務：末梢血免疫解析、TCR 解析、腫瘍組織を用いた免疫学的解析

#### **20.6. 外部委託機関**

株式会社ファルコバイオシステムズ バイオメディカル事業部

責任者：福井崇史（測定実施）

担当業務：腫瘍組織を用いたマイクロサテライト不安定性の測定

シミック・シフトゼロ株式会社

責任者：舟戸 慎悟

担当業務：臨床情報とバイオマーカー測定結果を用いた統合解析

#### **20.7. 統計解析責任者**

近畿大学病院 臨床研究センター

千葉 康敬

#### **20.8. 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

#### **20.9. 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



#### **20.10. 施設監査責任者**

多田 弘人                      吹田徳洲会病院

#### **20.11. 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。

#### **20.12. 実施施設および施設代表医師名**

参加施設一覧は別紙に記載する。

### **21. 文献**

1. 原発不明がん診療ガイドライン. 2010.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(Cancer of unknown primary). 2017.
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 2003; 39: 1990-2005.
4. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007 Jul;19(7):813-24. Epub 2007 Jul 2.
5. Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. Curr Treat Options Oncol. 2014 Dec;15(4):658-69. doi: 10.1007/s11864-014-0305-5.
6. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375-84.
7. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
8. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.
9. Younes A1, Santoro A2, Shipp M3, Zinzani PL4, Timmerman JM5, Ansell S6, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1283-94.
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
12. Fennell DA. Programmed Death 1 Blockade With Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1436-7.
13. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.
14. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-17.
15. L. Chen, Y. Kang, M. Tanimoto, N. Boku. ATTRACTION-04 (ONO-4538-37): A Randomized, Multicenter, Phase 2/3 Study of Nivolumab (Nivo) Plus chemotherapy in Patients (Pts) with Previously Untreated Advanced or Recurrent Gastric (G) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer. *Annals of Oncol*. 2017; 28 (suppl\_5): v209-v268. [10.1093/annonc/mdx369](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369)
16. Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, et al. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):251.
17. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y, et al., NivoCUP: An open-label phase II study on the efficacy of nivolumab in cancer of unknown primary. *J Clin Oncol*. 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 106-106.
18. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell* 2016; 165: 35-44.
19. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-567.
20. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):570-9.
21. Hayashi H, Takiguchi Y, Minami H, Akiyoshi K, Segawa Y, Ueda H, et al. Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site: A Nonrandomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2020.

## 22. 実施計画書改訂履歴

2021年4月3日 常任理事会承認 (ver. 1.00)