

West Japan Oncology Group
西日本がん研究機構

WJOG15121L

IV 期肺癌患者における予後を含めた実態調査
: 多施設後ろ向きレジストリ研究

REAL-WIND study

Prognosis of metastatic lung cancer in the real-world setting.
: A multi-center retrospective cohort study
REAL-WIND study

【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
〒589-8511 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

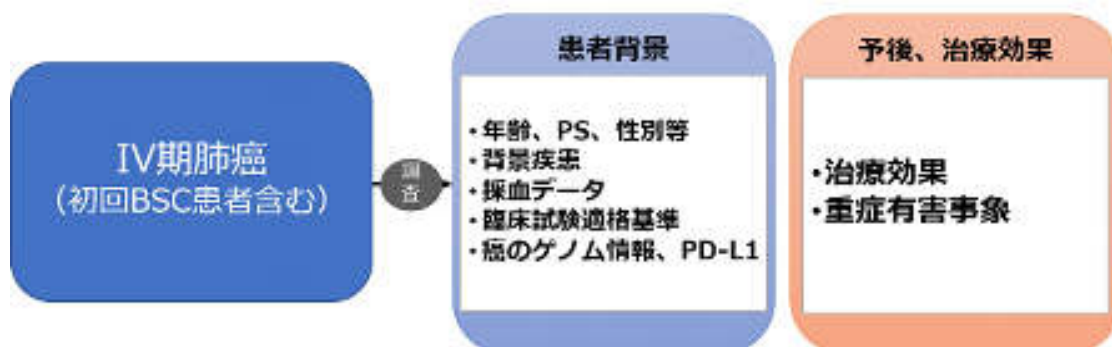
【研究事務局】

藤本 大智
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科
〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1
TEL : 073-441-0619 Fax : 073-446-2887
E-mail : daichi@wakayama-med.ac.jp

2021 年 7 月 22 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)

0. 本研究の概要

0.1. 本研究のシエーマ



0.2. 目的

我が国の実地診療における進行期肺癌の臨床的背景、治療実態、予後を検討すること

0.3. 報告対象の選択（患者選択基準）

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) TNM 分類第 8 版における臨床病期 IV 期肺癌
- 2) 2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに研究参加施設において上記と初回診断された症例

根治治療（手術、根治的化学放射線療法、根治的放射線療法）後に再発をした症例については含めない

診断後に研究参加施設に紹介となり、研究参加施設にて初回薬物療法を開始した症例については含める（その場合には診断日は研究参加施設を紹介受診した日とする）が、初回薬物療法開始後に紹介となった症例は含めない。

0.4. 予定登録数、研究期間

予定登録数：6000 例を目標にできるだけ多くの症例を集積する

登録期間：2021 年 9 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究期間：臨床研究審査委員会承認後～2024 年 3 月 31 日

追跡期間：本研究は後方視的研究であり、追跡期間は設定しない。全生存期間はデータカットオフ日（2021 年 9 月 30 日）時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

0.5. 連絡先

研究内容に関する連絡先

研究事務局

藤本 大智

和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0619 Fax : 073-446-2887

E-mail: daichi@wakayama-med.ac.jp

CyberOncology®(データ入力)に関する連絡先と受付時間

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRiME-R)

〒606-8317 京都府京都市左京区吉田本町 36-1

Tel : 075-752-0330 (代表)

E-mail : wjog_support@prime-r.inc

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. 研究運営費用

本試験はWJOGの研究費により運営される。また、CyberOncologyを用いたデータ収集にかかわる部分はPRiME-R社からも費用負担をする。今後公的研究資金等の獲得ができた場合には同資金によっても運営される。

目次

0.	本研究の概要	1
0.1.	本研究のシェーマ	1
0.2.	目的	1
0.3.	報告対象の選択（患者選択基準）	1
0.4.	予定登録数、研究期間	1
0.5.	連絡先	2
0.6.	研究運営費用	2
1.	目的/検討項目	6
2.	背景と研究計画の根拠	6
2.1.	対象	6
2.1.1.	対象疾患	6
2.1.2.	対象集団	6
2.2.	対象に対する標準的な検査・治療	6
2.3.	研究デザイン	7
2.3.1.	本試験の目的	7
2.3.2.	エンドポイントの設定根拠	8
2.3.3.	登録数設定根拠	8
2.4.	研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	8
2.5.	予定登録数と研究期間	8
3.	本研究で用いる基準及び定義	8
3.1.	病理診断の定義	8
3.2.	病期診断の定義	8
3.3.	診断日の定義	8
3.4.	有効性の評価	9
3.4.1.	治療中止	9
3.4.2.	治療中止日	9
3.4.3.	全生存期間	9
3.4.4.	無増悪生存期間	9
3.4.5.	治療成功期間	9
3.5.	安全性の評価	9
4.	試験参加申込み	9
4.1.	WJOG 施設登録	9
4.2.	参加申し込みと必要書類	9
5.	報告対象の選択（患者選択基準）	10
6.	症例登録	10
6.1.	登録手順	10
6.2.	登録に関する連絡先	10
6.3.	注意事項	11
7.	調査項目	11

7.1.	症例調査項目	11
8.	データの収集・報告	12
8.1.	データの登録・収集	12
9.	解析事項	13
9.1.	解析対象集団	13
9.2.	データの取り扱い	13
9.2.1.	試験実施計画書逸脱データの取扱い	13
9.2.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い	13
9.3.	統計解析手法	13
9.3.1.	患者背景	13
9.3.2.	主解析	14
9.3.3.	副次的解析	14
10.	倫理的事項	14
10.1.	患者のプライバシーの保護	15
10.2.	同意の取得	15
10.3.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応	15
10.4.	施設審査機関の承認	15
10.5.	施設の承認の年次更新	15
11.	研究の品質管理および品質保証	15
11.1.	データの品質管理/品質保証	15
11.2.	モニタリング	16
11.3.	データの取扱いおよび記録の保存	16
12.	研究実施に関する変更、中止ならびに終了	16
12.1.	研究実施計画書の改訂	16
12.2.	メモランダム	16
12.3.	研究実施中止および中断	17
13.	研究終了とその報告	17
14.	研究の費用負担	17
14.1.	研究運営費用	17
15.	利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する事項	17
16.	研究結果の公表と成果の帰属	18
16.1.	結果の公表	18
16.2.	知的財産権	18
16.3.	データの二次利用	18
16.4.	データの提供	18
17.	研究計画の事前登録	18
18.	研究実施体制	18
18.1.	試験運営機関	18
18.2.	試験依頼者	18
18.3.	研究代表者	19

18.4.	研究事務局（研究内容に関する問合せ先）	19
18.5.	研究運営委員	19
18.6.	プロトコル評価責任者	19
18.7.	データセンター（CyberOncology®の問い合わせ先）	19
18.8.	統計解析・機械学習解析責任者	19
18.9.	倫理審査責任者	19
18.10.	安全性評価責任者	20
18.11.	実施施設および施設責任医師名	20
19.	引用文献	20
20.	実施計画書改訂履歴	20

1. 目的/検討項目

電子カルテと連携したアプリケーションシステムを用いて入力された情報を収集し、新たな実地臨床情報の収集基盤の有用性を検討する。さらには収集した臨床情報から我が国の実地診療における進行期肺癌の臨床的背景、治療実態、予後を検討することを目的とする

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

本研究では細胞診または組織診にて肺癌と診断された症例ならびに病理診断を行わずに画像や腫瘍マーカー等にて臨床診断にて肺癌と診断された症例を対象とする

2.1.2. 対象集団

本研究は、我が国の実地診療において、遺伝子異常や合併症などの様々な患者背景や治療内容、薬物療法の治療成績を調査することを目的としている。進行期の症例のうちIV期が多くを占めることが予想され、根治治療後の再発症例は初回診断時のIV期と予後が変わることも示唆されることから、今回は初回診断時IV期肺癌に限定することとした。

2.2. 対象に対する標準的な検査・治療

我が国の肺癌における死亡は部位別の死亡数では男女ともに最も多く、今なお予後が不良である。肺癌は病態や治療方針から非小細胞肺癌(NSCLC)と小細胞肺癌(SCLC)に大別される。NSCLCは進行度からI-IV期に病期分類される。臨床的にSCLCは治療方法の違いから、より進行した進展型(ED)と根治的胸部放射線照射が可能な範囲で病変が収まる限局型(LD)に分けられ、ED-SCLC患者の多くがIV期に病期分類される。NSCLC,SCLCどちらにおいてもIV期においては薬物療法が治療の中心となる。

NSCLCの薬物療法において、*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 遺伝子転座、*ROS1* 遺伝子転座、*BRAF* 遺伝子変異、*MET* 遺伝子変異などのドライバー遺伝子は、各々を標的とした有効な分子標的薬が現在使用可能である。これらの多くはそれまでの標準治療と比較して無増悪生存期間、全生存期間を延長することが複数の試験で示され、それらの分子標的薬は1次治療の標準治療レジメンとなっている(1, 2)。また、SCLC, NSCLC問わず programmed death-1 (PD-1) および PD ligand 1 (PD-L1) などを標的とした免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor : ICI) 療法も肺癌薬物療法におけるパラダイムシフトを起こしている。2015年にNSCLCにおいてニボルマブが使用可能となったことを皮切りに、初回治療においても細胞障害性抗がん剤であるプラチナ製剤併用療法にPD-1/PD-L1阻害薬を上乗せすることで、腫瘍上PD-L1の発現にかかわらず、無増悪生存期間、全生存期間を延長することがNSCLC,SCLCを問わず複数の試験で示され、実地臨床にても初回薬物療法として使用可能となっている(3-5)。以上より肺癌における薬物療法は近年大きな変化を遂げている。

しかしながら、これらの臨床試験においては厳格な臨床試験適格基準によって患者選択が行われており、実地診療の日本人におけるエビデンスは不十分と言わざるを得ない。日本人実地診療における進行期肺癌患者のうちこのような臨床試験適格基準を満たす患者は約3割と報告されており、臨床試験の治療成績が本当に実地診療の日本人においても

証明されるかどうかは不明である(6)。近年そのような考えから、実地診療下における患者背景や治療成績といったようなリアルワールドデータ(RWD)の重要性が認識されている。ただし、現状の日本人RWDは特定の治療方法や特定の薬物療法を行った患者におけるデータが多く、肺癌患者全体における臨床的背景の特徴が不明であることが問題である。症例数としても数百例ほどのデータが多いことから十分とは言えず、治療方針や患者背景による予後の違いなどが検討できないのが現状である。

また、治療薬の進歩における一つの問題として、自然予後の詳細が不明であることが挙げられる。前述した治療薬の進歩や近年の画像を含めた病期分類診断の進歩から、近年診断された患者において薬物療法を行わない選択をした患者を含め、実地臨床における背景や経過、治療薬選択、治療における臨床情報を得ることは重要と考えられる。さらに、近年統計解析手法の進歩やディープラーニングを筆頭とした機械学習の手法の進歩によって、大規模な臨床データを実地臨床により還元するための検討が世界的になされている(7)。このような方法を用いて複雑な臨床的患者背景、治療法、臨床データから日本人における予後を検討するとともに、予後等を予測するようなモデルを作成することができれば、現在の患者における治療方針決定に寄与し、更に今後の日本人における治療開発において参考となるデータとなると考えられる。

本研究では従来方法である研究のために作成された紙の症例報告書(CRF)や電子カルテとは独立して設けられた Electronic Data Capture システム(EDC)を用いずにデータ収集を行うことも特徴的である。具体的には各施設の電子カルテと連動した CyberOncology®というアプリケーションシステムを用いて入力、抽出された情報をデータベース化し研究活用をする。CyberOncology®は日本電信電話株式会社(NTT)の子会社である新医療リアルワールドデータ研究機構(PRIME-R)によって作成されたシステムである。本アプリケーションは過去に国内7大学におけるゲノムデータを収集するAMEDプロジェクトに使用されるなど、国内でも近年様々な研究に使用され、多くの病院ですでに採用されている。アメリカにおいてこのようなアプリケーションを使用したRWD収集は既に行われており、その中でも有名な Flatiron 社における後ろ向きデータベースを使用して様々な研究論文発表がなされている(8, 9)。中でも肺癌領域においては同社のデータベースを利用して、2019年8月に Entrectinib が「ROS1 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC」での適応をFDAより取得した実績がある。このように将来にわたって多数の医療機関のRWDを収集・解析して利活用する新たな医療情報基盤を研究に活用できるかどうかを検討することは重要であると考えられる。

以上より、我が国のIV期肺癌患者の実地臨床における臨床的背景、治療実態、予後を検討し、複雑な臨床情報から日本人における予後等を予測するようなモデル作成を目的とした研究を立案した。更に本研究では、電子カルテと連携したアプリケーションシステムによる医療情報基盤を用いて、RWDを収集し、研究活用することが可能かどうかを検討することも目的とする。

2.3. 研究デザイン

2.3.1. 本試験の目的

電子カルテと連携したアプリケーションシステムを用いて入力された情報を収集し、我

が国の実地診療における進行期肺癌の臨床的背景、治療実態、予後を検討する

2.3.2. エンドポイントの設定根拠

前項の仮説と目的から下記を設定した

主な検討項目：全生存期間、機械学習にて作成された全生存期間予測モデル精度

その他の主な検討項目：薬物療法を受けた患者割合、治療成功期間、無増悪生存期間、重症有害事象、予後に関わる因子の解析、遺伝子変異陽性患者割合、調査項目における欠測値の割合

2.3.3. 登録数設定根拠

本研究は、西日本がん研究機構（WJOG）にて行われる。過去の診療状況と施設数から全体での IV 期肺癌症例として約 6000 例が本研究の対象となる。本研究は観察研究であり、推定精度を高めるために可能な限り多くの症例数を集積することが望ましい。したがって、統計的仮説検定に基づく症例数設計は行わずに、可能な限り多くの症例を集積する。なお、本研究では約 15 施設の参加を見込んでいる。

2.4. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は日常診療の結果得られた臨床データを収集し解析する後方視的研究であり、被験者に特別な利益も不利益も発生しない。

2.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：6000 例を目標にできるだけ多くの症例を集積する

登録期間：2021 年 9 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究期間：臨床研究審査委員会承認後～2024 年 3 月 31 日

追跡期間：本研究は後方視的研究であり、追跡期間は設定しない。全生存期間はデータカットオフ日（2021 年 9 月 30 日）時点で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

3. 本研究で用いる基準及び定義

3.1. 病理診断の定義

肺癌取扱い規約第 7 版、項目 4 の病理診断に従う。

3.2. 病期診断の定義

肺癌の初回診断時の病期分類は TNM 分類(UICC 第8版)を用いる（初回診断時の病期評価が第8版で行われていない場合は、第8版を用いて再評価を行うこと）。

3.3. 診断日の定義

臨床医が画像検査、採血データ等を用い、IV期肺癌と診断した臨床診断日を診断日とする。IV期肺癌の診断は病理診断以外で診断を行った症例も含める。検査結果における臨床上の診断日が不明な場合にはIV期肺癌であるという説明を患者もしくは患者家人に行った日を診断日とする。肺がん診断後に研究参加施設に紹介となり初回薬物療法を行っ

た症例については研究参加施設紹介日を診断日とする。

3.4. 有効性の評価

3.4.1. 治療中止

肺がん薬物療法におけるレジメン全薬剤を臨床上の理由から中止した場合(維持療法に移行する際の中止は含めない)。

3.4.2. 治療中止日

肺がん薬物療法におけるレジメン全薬剤を臨床上の理由から中止した日(一旦休薬の判断であったが、なんらかの理由で再開ができずに最終的に中止の判断になった場合には休薬の判断をした日を中止日とする)

3.4.3. 全生存期間

診断日もしくは初回薬物療法開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。カットオフ日で生存している患者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

3.4.4. 無増悪生存期間

治療開始日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間

3.4.5. 治療成功期間

治療開始日を起算日とし、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日又は治療中止日のうち早い日までの期間

3.5 安全性の評価

有害反応は、対象の薬剤の治療開始日を起点として、その対象の薬剤が一剤でも継続されている場合に下記の期間にて、治療薬との因果関係があると判断されるGrade3-5の非血液毒性(発熱性好中球減少症含む)とGrade4以上の血液毒性のみを収集する。

治療開始後病勢制御されている症例：治療開始日からカットオフ日まで

治療開始後にPDとなった症例：治療開始~治療中止日まで

治療開始後に別の理由(肺臓炎以外の有害事象など)で中止された症例：治療開始~治療中止日まで

有害反応の評価は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0(CTCAE v5.0)、日本語訳JCOG 版(以下、CTCAE v5.0-JCOG)を用いる。

有害反応のgradingに際しては、それぞれGrade 1~4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。

治療関連死の場合、原因となった有害反応を各施設の判断によって「Grade 5」とする。

4. 試験参加申込み

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. 参加申し込みと必要書類

1) 本試験に参加を希望する施設の代表医師は、参加申込書および試験実施計画書合意書

を WJOG 宛に提出する。

2) 参加が研究事務局、研究代表者、グループの責任者によって承認された後、施設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。

3) 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。

5. 報告対象の選択 (患者選択基準)

以下のすべての条件を満たすものとする。

1) TNM 分類第 8 版における臨床病期 IV 期肺癌

2) 2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに研究参加施設において上記と初回診断された症例

根治治療 (手術、根治的化学放射線療法、根治的放射線療法) 後に再発をした症例については含めない

診断後に研究参加施設に紹介となり、研究参加施設にて初回薬物療法を開始した症例については含める (その場合には診断日は研究参加施設を紹介受診した日とする) が、初回薬物療法開始後に紹介となった症例は含めない。

6. 症例登録

6.1. 登録手順

1) 施設登録

参加施設は、自施設の IRB 申請結果通知もしくは管理者承認通知を WJOG データセンターにメール添付で送付もしくは承認を受けたことを連絡する。

2) 症例登録

対象被験者が選択基準をすべて満たすことを確認し、データ入力者は CyberOncology® を利用して必要データを入力する。アブストラクタ (注 1) は、施設との協議の上必要性に応じて定期的に施設を訪問し、必要データの入力を補助する。各施設責任医師が施設の全対象患者の CyberOncology® 上で入力されたことを確認し、登録完了とする

注 1: アブストラクタ

高品質な RWD を収集するために、目的とする臨床情報の項目が電子カルテから CyberOncology® によって網羅的にデータ抽出・収集されるプロセスを管理する医療従事者を示す。各施設との契約に基づき定期的に施設を訪問する。

6.2. 登録に関する連絡先

【研究事務局】

藤本 大智

和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0619 Fax : 073-446-2887

E-mail : daichi@wakayama-med.ac.jp

6.3. 注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない。
- 2) 同意撤回後は、それ以降の解析データからは除外する。ただし、既に使用されているデータ（学会発表、論文投稿、統計分析データなど）に関しては除外しない。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかにデータセンター（PRiME-R社）に連絡する。

7. 調査項目

7.1. 症例調査項目

1) 初回診断時に収集する患者背景

- ・年齢
- ・性別
- ・身長
- ・体重
- ・smoking status (current, former, never)
- ・間質性肺炎有無(放射線肺炎除く)
- ・COPD 有無
- ・その他重要併存疾患有無 (charlson comorbidity index に関連する疾患有無)

2) 根治切除不能の診断時のみの腫瘍因子

- ・組織型
- ・TNM 分類における M 分類と Stage (M1a/M1b/M1c IVA、IVB)
- ・IV 期肺癌の診断日
- ・遺伝子測定結果 (EGFR (EGFR はタイプまで)、ALK,ROS1,BRAF,MET,HER2,RET,KRAS,その他 NGS 検査で陽性のものは 46 遺伝子から選択)
- ・NCC オンコパネルやファンデーションワン検査等の遺伝子パネル検査実施の有無
- ・PD-L1 (50%以上、1-49%、陰性、不明)
- ・転移巣 (脳転移、骨転移、副腎転移、肝転移、癌性胸水、胸膜播種)

3) 新規治療毎に入力の患者背景

- ・年齢
- ・PS
- ・体重
- ・治療前採血データ (白血球数、好中球%、リンパ球%、好酸球%、Hb、血小板数、AST、

ALT、ALP、 GTP、LDH、PT-INR、ALB、TP、T-Bil、CK、BUN、Cr 値、血糖、HbA1c 値、Na、K、Ca、CRP)

- ・治療内容カテゴリ (緩和治療のみ方針 or 薬物療法)
- ・各ラインの薬剤内容
- ・治療開始日
- ・治療中止の有無
- ・治療中止日
- ・治療中止理由 (PD,有害事象,患者希望)
- ・最良治療効果 (CR,PR,SD,PD,NE)
- ・腫瘍増悪の有無
- ・増悪日 or 最終効果判定日
- ・重篤な有害事象 (Grade3 以上の非血液毒性または発熱性好中球減少症、Grade 4 以上の血液毒性) 有無
- ・重篤な有害事象の最悪 Grade
- ・重篤な有害事象の発症日
- ・各ライン導入時に一般的な前向き介入臨床試験における主要適格基準を満たすかどうか (脳転移有無 (有りなら症候性か無症候性か、局所治療を行ったか、) 自己免疫疾患有無、間質性肺疾患有無、胸水心嚢水の有無 (あればコントロール不良かどうか*)、ステロイド免疫抑制剤使用の有無、その他採血値、治療前 5 年以内の肺癌以外のがん既往 (carcinoma in situ、根治治療後前立腺癌、皮膚扁平上皮癌を除く) 等)

*胸水心臓の水排液処置後排液中止から薬物療法開始前に症状を有する再貯留を来すもしくは 1 週間以内に 2 回目の穿刺等による排液が必要である場合をコントロール不良とする

4)全体を通じて入力

- ・死亡有無
- ・死亡日 or 最終生存確認日

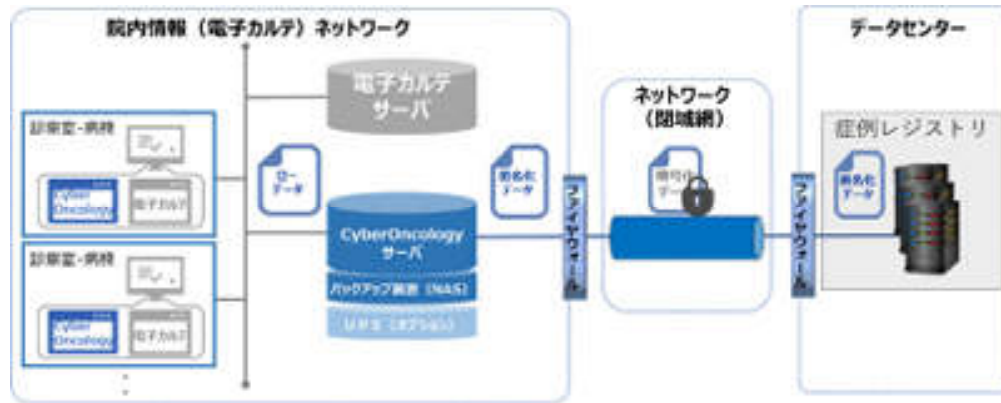
8. データの収集・報告

8.1. データの登録・収集

本研究では電子カルテ上から CyberOncology®を用いて症例データを入力する。このアプリケーションは電子カルテと連動するため、各施設の情報セキュリティポリシーに従い、専用のサーバーを設置する。各施設のサーバーから研究と無関係な臨床情報はデータセンターには抽出されない。

データの登録・保管・管理に関しては、以下の概要図のように各施設内に設置された CyberOncology®サーバーにデータベース登録・保管される。施設内の CyberOncology®サーバーの情報は各施設が管理を行う。各施設内の CyberOncology®サーバーにて匿名化処理された本研究の対象症例のデータについて、インターネットを介さない閉域回線にてデータセンターのサーバーへと収集する。匿名化された症例データが、データセンターか

ら WJOG に解析データとして提供される。



9. 解析事項

9.1. 解析対象集団

1) 全登録例

本研究に登録された全ての症例。

2) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set [FAS])

全登録例のうち、登録後に本研究の適格性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を除いた集団。

3) 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set [SAS])

登録された症例のうち、抗がん薬物療法を1度でも投与された症例。

なお、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データセンター部門が協議を行い決定する。

9.2. データの取り扱い

9.2.1. 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データセンター部門が協議を行い、取扱いを決定する。

9.2.2. 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。欠測に対しては原則推定値又は計算値などによるデータの補完は行わない。

9.3. 統計解析手法

患者背景は、全登録例およびSASおよびFASについて解析を行う。

安全性評価項目は、SASについて解析を行う。

有効性評価項目とそれ以外の項目は、FASについて解析を行う。

9.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。

9.3.2. 主解析

全生存期間

生存曲線を、Kaplan-Meier plot を用いて推定する。

機械学習による全生存期間予測解析

本解析は一般的な製品化につながる機械学習解析の際に用いられる数万例以上のデータを用いるわけではなく、数千例規模であり、機械学習における医療分野における活用法の探索という学術目的を持った探索的解析である。ゆえに、本解析は得られたアルゴリズムを含めて製品化等の営利事業を目的とはせず、本機械学習解析は既報告でも検討されているように、従来の統計手法を用いた予後予測よりも予測精度の高い予後予測が機械学習において行うことができるのかという命題検討という純粋な学術研究目的を達成するための解析である(10)。解析に際し全登録例を機械学習における training cohort と validation cohort に分ける。この training cohort の患者データを用いて機械学習を実施する。具体的には a logistic regression model, random forest, gradient boosted trees 等の機械学習法を用いて全生存期間を予測するアルゴリズムを training cohort により作成する。その後本アルゴリズムの実際の全生存期間予測精度を validation cohort の患者を用いて評価する。評価方法としては 6 か月、1 年等の time point における生存割合の予測について calibration plot による評価や、AUC 等を用いた判別能の評価をするなど解析時に最新の文献にて適切と判断される方法で予測精度を検討する。機械学習の実施詳細についてはデータセット確定時に別途機械学習解析計画書に定める。

9.3.3. 副次的解析

薬物療法を受けた患者割合

全患者中薬物療法を受けた患者割合を検討する

治療成功期間

生存曲線を、Kaplan-Meier plot を用いて推定する。

無増悪生存期間

「治療成功期間」と同様の解析を行う。

重症有害事象

「Grade3 以上の非血液毒性」が出現した患者を検討する

予後に関わる因子の解析

Cox 比例ハザードモデルに基づく多変量解析にて患者因子と生存期間の間の関係を解析する。

調査項目における欠測値の割合

各調査項目における欠測値の割合を算出する

10. 倫理的事項

本研究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)、

および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日版)に従い本研究を実施する。

10.1. 患者のプライバシーの保護

本研究は、CyberOncology®で収集した症例データを研究用の患者識別コードにて匿名化し、データセンターに送付する。患者識別コードは、施設が患者情報をデータセンターに送信する際に使用する番号(符号)のことであり、院内のCyberOncology®にて生成・管理され、患者の同定や照会は、患者識別コードを用いて行われる。そのため、データセンターの症例レジストリのデータベースにおいては、患者名など第三者が患者を識別できる情報が登録されることはない。

10.2. 同意の取得

本研究は後ろ向き観察研究であり、日常臨床において得られた既存情報のみを使用する。また、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の、侵襲を伴わず介入がなく人体から取得された試料を用いない研究にあたる。そのため、原則、参加施設ホームページや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。

10.3. 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研究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、施設連絡責任者、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、WJOG、データセンター部門等と協議の上で対応する。

10.4. 施設審査機関の承認

本研究の参加に際しては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、研究代表者は原則として多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならないとされる。以上より本研究実施計画書は原則同一の倫理審査機関にて一括に審査され承認を受けることとする。

10.5. 施設の承認の年次更新

原則として、本研究承認の更新については、各施設の定めるところに従う。年次更新承認書を研究事務局へ提出する必要はない。

11. 研究の品質管理および品質保証

11.1. データの品質管理/品質保証

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、データセンター(PRiME-R社)は、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。本試

験の品質は、本項および 11.2 で得られる情報内で、これを保証する

11.2. モニタリング

本研究でのモニタリングは入力された情報に基づく、中央モニタリングとする。施設を訪問してのモニタリングは原則として行わない。研究の進捗状況を把握し、回収されたデータを閲覧することで、各施設の研究実施計画遵守状況を把握する。以上についてデータセンターが実施する。照会が必要な情報については適宜研究事務局もしくはデータセンターより各施設研究責任医師または施設へ派遣しているアブストラクタへ確認を行う。

11.3. データの取扱いおよび記録の保存

研究実施施設およびデータセンターは、本研究に係る文書又は記録、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。

また、記録の保存は以下に定める期日まで保管する。保管期間終了後の記録については各施設の定めにより廃棄する

1) 研究実施施設

研究の中止又は終了後 5 年以上経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設責任医師とする。

2) データセンター (PRiME-R 社)

研究の中止又は終了まで保管し、その後廃棄する。保管責任者はデータセンター責任者とする

3) WJOG

研究の中止又は終了後 5 年以上経過した日まで保管する。保管責任者は WJOG データセンター長とする

12. 研究実施に関する変更、中止ならびに終了

12.1. 研究実施計画書の改訂

以下に挙げるような内容で、研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、試験実施計画書の改訂を行う。

1) 登録期間を延長する場合

2) 症例選択基準を変更する場合

研究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研究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 は研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設責任医師に連絡する。各施設責任医師は、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る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 WJOG 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。メモランダムで周知された事項は、次回のプロトコル改訂の際に

反映される。

12.3. 研究実施中止および中断

試験代表者は、研究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責任医師に通知する。なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究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) 本研究の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本研究の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本研究以外の情報に基づき、本研究の意義が否定された場合
- 4) 症例登録の遅延等により、本研究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. 研究終了とその報告

本研究の最終解析報告書をもって研究終了とする

本研究終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設責任医師に通知する。

14. 研究の費用負担

14.1. 研究運営費用

本試験は WJOG の研究費により運営される。また、今後公的研究資金等の獲得ができた場合には同資金によっても運営される。

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

この研究は WJOG と PRiME-R 社との研究委託契約に基づいて行われ、CyberOncology® システムを試験期間に導入される対象研究施設において実施される。

PRiME-R 社と WJOG、研究代表者、研究事務局については特別な利益相反は無い。

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。
4. PRiME-R 社は、自社製品の適正使用に関する助言、データセンター業務、機械学習を除き、本研究の内容に一切関与しない。

16. 研究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。本プロトコールで集計されたデータを用いて解析を行い、学会発表や論文報告を行う際には、WJOG 理事長、呼吸器グループ代表者、本研究代表者および事務局、本研究運営委員の承認を要する。

16.2. 知的財産権

本試験の実施計画書、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、新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRIME-R)、NTT データの間でその寄与度に応じて分配するが、別途協議を行い定めるものとする。

16.3. データの二次利用

本研究で得られたデータを他の学術研究のため二次利用又は他の学術研究機関に提供する可能性がある。その場合に、本研究で得られたデータを二次利用することが有益であると研究代表者、事務局が判断した場合、(常任)理事会の承認のもとにデータの二次利用ができるものとする。また、二次利用の際には、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認を得た上で実施し、本研究対象者が拒否できる機会を保障する。

16.4. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導により、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。その際、個人情報保護に関する法令を順守する形でのデータ提供を行う

17. 研究計画の事前登録

本研究は、研究実施に先立ち、事前に UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。

18. 研究実施体制

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 ナンバプラザビル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
〒589-8511 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（研究内容に関する問合せ先）

藤本大智
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科
〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1
TEL : 073-441-0619 Fax : 073-446-2887
E-mail : daichi@wakayama-med.ac.jp

18.5. 研究運営委員

順天堂大学医学部附属順天堂医院 呼吸器内科 宿谷 威仁
北九州市立医療センター 呼吸器内科 大坪 孝平

18.6. プロトコル評価責任者

プロトコル評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

18.7. データセンター（CyberOncology®の問い合わせ先）

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社（PRiME-R）
リアルワールドデータ事業部 事業推進部 西浦 亮二

18.8. 統計解析・機械学習解析責任者

統計解析責任者
久留米大学 バイオ統計センター 室谷 健太

機械学習解析責任者
株式会社NTT データ 技術開発本部 メディカルAI推進室 高橋 弘明

18.9. 倫理審査責任者

和泉市立総合医療センター 福岡 正博

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責任医師名

別紙に記載する。

19. 引用文献

1. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.
2. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
4. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
5. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
6. Kawachi H, Fujimoto D, Morimoto T, Ito M, Teraoka S, Sato Y, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Patients With Advanced Non-Small-cell Lung Cancer Who Are Ineligible for Clinical Trials. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(5):e721-e34.
7. Manz CR, Chen J, Liu M, Chivers C, Regli SH, Braun J, et al. Validation of a Machine Learning Algorithm to Predict 180-Day Mortality for Outpatients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2020.
8. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol.* 2019;15(30):3491-502.
9. Carrigan G, Whipple S, Capra WB, Taylor MD, Brown JS, Lu M, et al. Using Electronic Health Records to Derive Control Arms for Early Phase Single-Arm Lung Cancer Trials: Proof-of-Concept in Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(2):369-77.
10. Parikh RB, Manz C, Chivers C, Regli SH, Braun J, Draugelis ME, et al. Machine Learning Approaches to Predict 6-Month Mortality Among Patients With Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1915997.

20. 実施計画書改訂履歴

2021年7月22日 常任理事会承認 Ver.1.00