

West Japan Oncology Group  
西日本がん研究機構

WJOG16022MTR

「HER2 遺伝子変異を有する固形癌に対する Mobocertinib+T-DM1  
併用療法の安全性と有効性を検討する  
多施設共同第 Ia/Ib 相バスケット試験」における  
附随研究(WJOG16022MTR)

Phase Ia/Ib Basket Trial on the safety and efficacy of  
Mobocertinib in combination with T-DM1  
for patients with HER2 mutant solid tumors  
Biomarker study (WJOG16022MTR)

## 研究計画書

【WJOG 理事長】

山本 信之 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

【グループ代表者】

林 秀敏 近畿大学病院 腫瘍内科

【研究代表者】

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

【研究事務局】

金村 宙昌

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: hiroaki.kanemura@med.kindai.ac.jp

プロトコール作成履歴

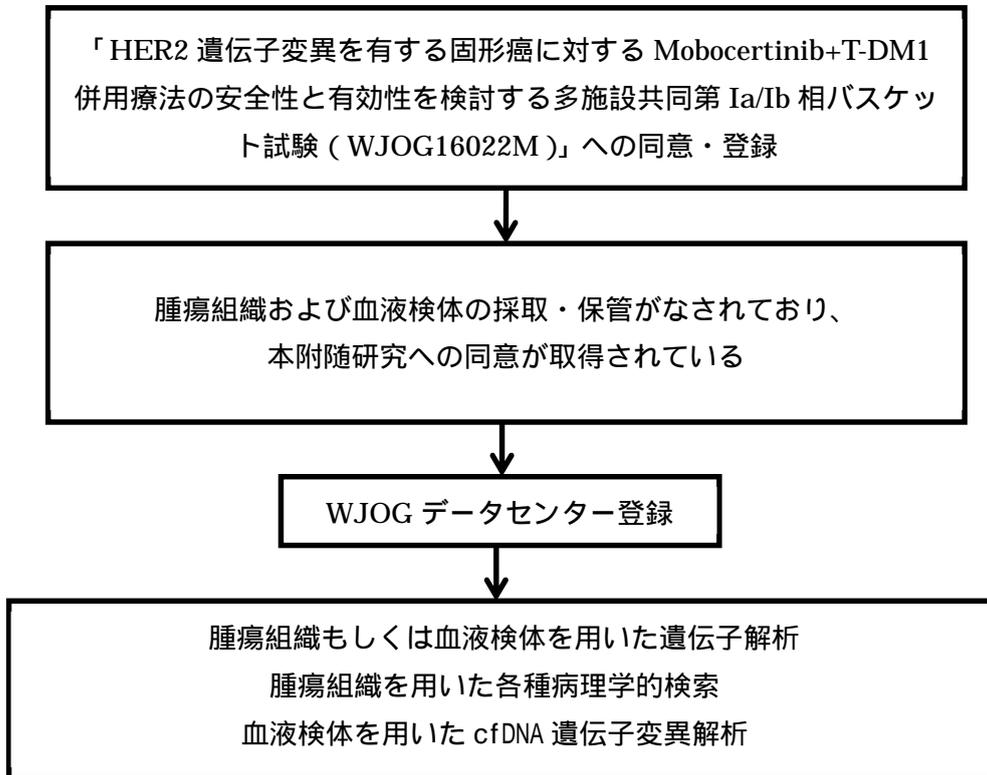
2024年6月19日 常任理事会承認 (ver. 1.00)

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID: UMIN000054805

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

「HER2 遺伝子変異を有する固形癌に対する Mobocertinib+T-DM1 併用療法の安全性と有効性を検討する多施設共同第 Ia/Ib 相バスケット試験」(WJOG16022M)に附随するバイオマーカー研究として、HER2 遺伝子変異陽性固形癌患者における Mobocertinib+T-DM1 併用療法の有効性および治療耐性メカニズムを探索的に検討する。

### 0.3. 対象

WJOG16022M 試験に参加・登録される症例のうち、WJOG16022M 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: WJOG16022M 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 1.5 年(2025 年 10 月 31 日)まで

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

金村 宙昌

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: hiroaki.kanemura@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近畿大学医学部腫瘍内科の講座研究費により運用される。

今後、公的研究資金等の獲得が出来た場合には、同資金によっても運営される。

## 【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.....	3
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. 研究デザイン .....	9
2.1.1. 本試験のデザイン設定.....	9
2.1.2. 登録数設定根拠.....	9
2.2. 対象 .....	9
2.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	9
2.4. 予定登録数と研究期間.....	9
3. 対象症例の選択 .....	10
4. 試験参加 .....	10
4.1. WJOG 施設登録.....	10
4.2. 必要書類提出.....	10
5. 症例登録 .....	10
5.1. 登録手順.....	10
5.2. 登録に関する連絡先 .....	10
5.3. 登録の完了 .....	11
5.4. 注意事項.....	11
6. 診療情報・臨床検査.....	11
7. バイオマーカー .....	12
7.1. 検体の採取ポイント.....	12
7.2. 血液検体、腫瘍組織検体の必要量.....	12
7.3. 測定項目 .....	13
7.4. 検体の保管および送付.....	14
7.5. 検体の廃棄 .....	15
8. 研究のフローチャート .....	15
9. 統計的事項 .....	16
9.1. データの取扱い .....	16
9.1.1. 試験実施計画書逸脱データの取扱い.....	16

9.1.2.	欠落、不採用および異常データの取扱い.....	16
9.2.	統計解析手法.....	16
10.	倫理的事項.....	17
10.1.	患者のプライバシーの保護.....	17
10.2.	同意の取得.....	17
10.3.	説明文書による患者への説明事項.....	17
10.4.	被験者およびその関係者からの相談に対する対応.....	18
10.5.	施設審査機関の承認.....	18
11.	データの取扱いおよび記録の保存.....	19
11.1.	データの取扱い.....	19
11.2.	記録の保存.....	19
12.	試験実施に関する変更、中止ならびに終了.....	19
12.1.	試験実施計画書の改訂.....	19
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.....	20
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.....	21
16.	試験結果の公表と成果の帰属.....	21
16.1.	結果の公表.....	21
16.2.	総括報告.....	21
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.....	22
18.	試験実施体制.....	22
18.1.	試験運営機関.....	22
18.2.	試験依頼者.....	22
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.....	23
18.6.	外部委託機関.....	23
18.7.	統計解析責任者.....	23
18.8.	プロトコール評価責任者.....	23

18.9.	登録および問合せ先.....	23
18.10.	効果安全性評価委員会.....	24
18.11.	実施施設および施設代表医師名.....	24
19.	文献.....	24
20.	実施計画書改訂履歴.....	25

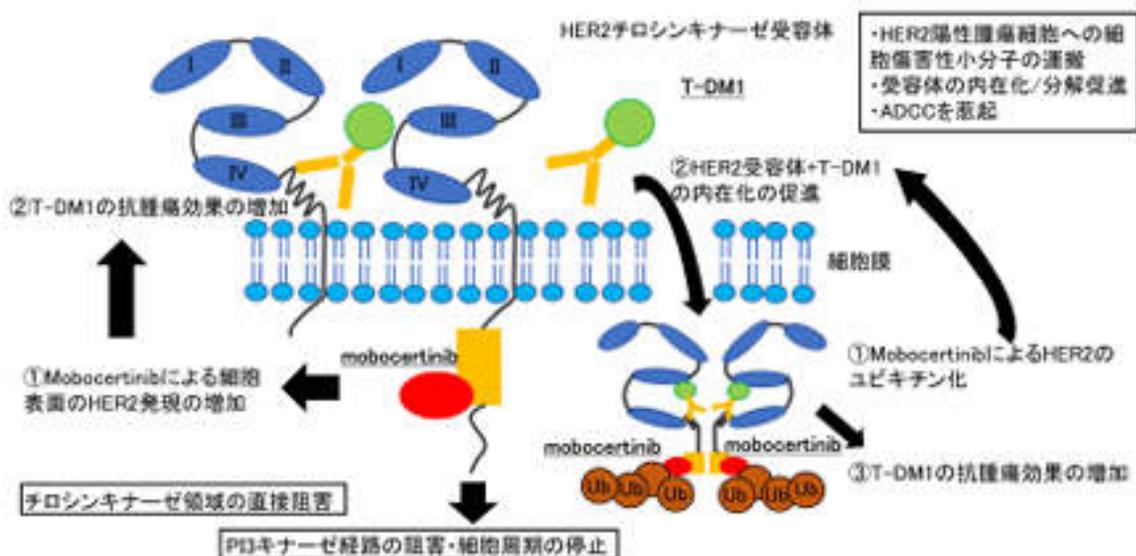
## 1. 目的

「HER2 遺伝子変異を有する固形癌に対する Mobocertinib+T-DM1 併用療法の安全性と有効性を検討する多施設共同第 Ia/Ib 相バスケット試験 (WJOG16022M)」に附随するバイオマーカー研究として、HER2 遺伝子変異陽性固形癌患者における Mobocertinib+T-DM1 併用療法の有効性および治療耐性メカニズムを探索的に検討する。

## 2. 背景と研究計画の根拠

HER2 はチロシンキナーゼ受容体 EGFR (Epidermal growth factor)ファミリーの 1 つである。HER2 蛋白過剰発現により細胞膜領域のチロシン残基の自己リン酸化が起こり、細胞増殖と腫瘍形成につながる様々なシグナルが始まる(1)。HER2 異常パターンとして HER2 変異、HER2 増幅、HER2 蛋白過剰発現の 3 つが報告されており、HER2 変異は少なくとも 25 種類以上の癌種で見られる(1-3)。しかしながら、抗 HER2 薬単剤での治療効果には限界があり、本邦で承認された HER2 変異を標的とした治療薬はない(1)。以上から、我々は HER2 遺伝子変異陽性固形癌を対象とした Mobocertinib と T-DM1 の併用療法の安全性と有効性を検討する多施設共同第 Ia/Ib 相バスケット試験を計画した。

本治療の作用機序としては 3 つのメカニズムが前臨床研究から想定される(3-5)。



Mobocertinib が腫瘍細胞病面の HER2 蛋白発現を増加させる  
M1 マクロファージ、CD4 陽性 T 細胞の浸潤を引き起こす  
HER2 蛋白のコピキチン化を起こし、HER2 受容体と T-DM1 の内在化を促進する  
これらの想定されるメカニズムを証明し、それ以外の有効性と治療耐性のメカニズムを探  
索するために治験治療を受けた患者の腫瘍検体、血液検体を用いた本研究を実施する。  
これらによって得られる知見は本治験治療の有効な適切な患者集団の選択、次治療の選  
択につながり有用であると考える。

## 2.1. 研究デザイン

### 2.1.1. 本試験のデザイン設定

本研究は HER2 遺伝子変異陽性固形癌患者の腫瘍組織および血液検体を用いて  
Mobocertinib+T-DM1 併用療法の有効性と治療耐性のメカニズムを同定、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。

### 2.1.2. 登録数設定根拠

WJOG16022M 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。

## 2.2. 対象

WJOG16022M 試験に参加・登録される症例のうち、WJOG16022M 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。

## 2.3. 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 WJOG16022M 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。

## 2.4. 予定登録数と研究期間

WJOG16022M 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 1.5 年(2025 年 10 月 31 日)まで  
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

- ・WJOG16022M 試験に参加・登録される症例
- ・WJOG16022M 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
- ・WJOG16022MTR に文書で同意した症例

### 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) 本試験の参加施設ごとの実施に際しては、本試験実施計画書および患者への同意説明文書、同意書が近畿大学医学部で各参加施設を含む一括した審査を受け、承認されたのち、各参加施設での実施許可を受けたのち実施可能となる。中央一括審査に含めることができない参加施設では個別審査を受け、承認されたのちに実施可能となる。承認が得られた場合、承認文書の原本は各施設にて適切に保管し、その写しを WJOG ホームページに添付し送付する。
- 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

登録票に必要事項をすべて記入の上、電子メールにて WJOG に登録票を送付する。

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。

研究施設での保管書類

- 1) 登録票原本
- 2) 登録結果通知

### 5.4. 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

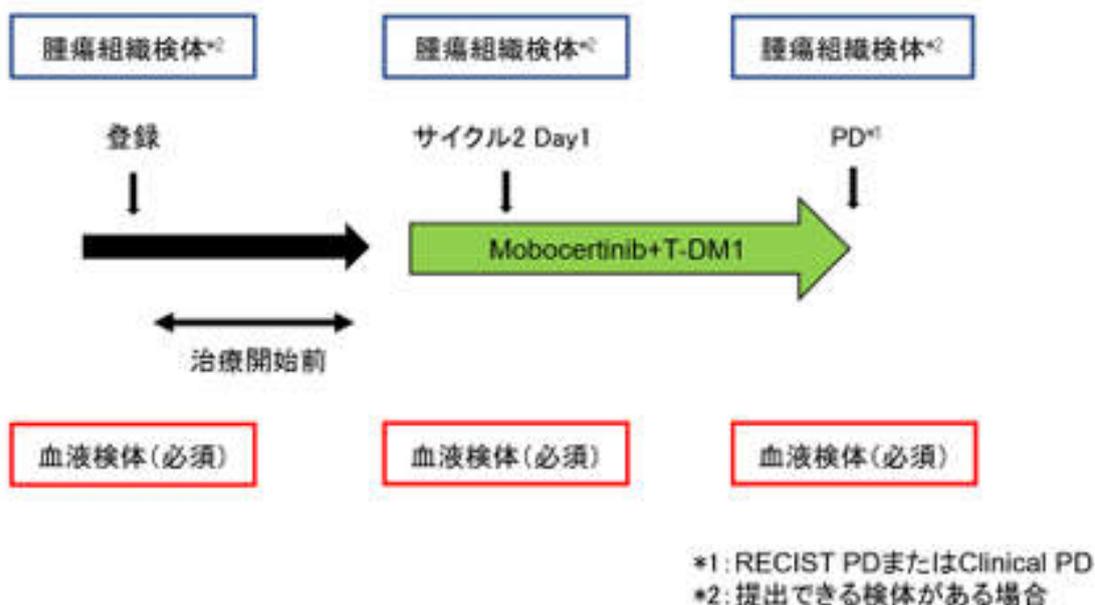
以下の情報は WJOG16022M 試験のデータを利用する。以下の情報以外にも WJOG16022M 試験で収集している診療情報・臨床検査値を利用することがある。

- 1) 患者基本情報  
患者識別コード、年齢、性別、身長、体重、ECOG PS、喫煙歴(年数・本数)、既往歴、合併症
- 2) 疾患の詳細  
臨床診断名(原発部位、転移巣の部位)、病期、組織型、遺伝子パネル検査情報、前治療歴
- 3) プロトコール治療(Mobocertinib+T-DM1)に関する情報
  - ・ プロトコール治療の投与状況(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)
  - ・ 有効性プロファイル
  - ・ 安全性プロファイル
  - ・ プロトコール治療期間の臨床検査値
- 4) 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
- 5) その他の情報
  - ・ 後治療の有無、後治療の内容

## 7. バイオマーカー

### 7.1. 検体の採取ポイント

本研究では WJOG16022M 試験において以下のタイミングで採取された血液検体と腫瘍組織検体を用いて測定・解析を行う。



検体	治療開始前 (登録後)	サイクル 2 Day1	原疾患の増悪時
血液検体		*1	*3
腫瘍組織検体		*2	*3

: 日常臨床で生検が行われ残余組織検体を有する場合

\*1: サイクル 2 Day1 の T-DM1 投与前

\*2: サイクル 2 Day1 の治験薬投与後約 48 ~ 72 時間後

\*3: 原疾患の増悪前に後治療を開始した場合、もしくは転院した場合は不要とする

### 7.2. 血液検体、腫瘍組織検体の必要量

WJOG16022M 試験において以下の要領で採取された血液検体と腫瘍組織検体を用いる。  
 血漿検体: 全血として 21ml を採取する。同意が得られた被験者から採取する。

腫瘍組織検体：病理医により腫瘍が確認できたパラフィン包埋切片 (FFPE 切片、スライス厚 4~5 μm) を可能であれば 25 枚 (最低 10 枚以上できるだけ多く、腫瘍部分の割合が多い切片を提出する)。もしくはパラフィン包埋ブロックを定められた手段を用いて送付する。

### 7.3. 測定項目

【治療効果との関連】【治験治療での想定される併用機序の証明】【耐性機序の探索】の観点から以下の項目を測定する。

	測定項目	登録		サイクル2 Day1		PD		測定方法
		組織	血液	組織	血液	組織	血液	
治療効果との関連	①HER2 status	◎						免疫組織化学染色、FISH
	②co-mutation	◎						次世代シーケンサー (NGS)
併用機序の証明	③HER2タンパクや関連タンパクの変化	◎		◎		◎		免疫組織化学染色
	④ADCC活性		●		●		●	Fcγ受容体の遺伝子多型解析
耐性機序の探索	⑤遺伝子変異の変化		◎				◎	次世代シーケンサー (NGS)
	⑥遺伝子発現の変化	●		●		●		Whole-transcriptome RNA-Seq

◎：優先的 ●：オプション

は優先的に測定する。 は可能であれば測定する。

#### 【治療効果との関連】

腫瘍組織を用いた HER2 status の評価

免疫組織化学染色によって HER2 overexpression、FISH によって HER2 amplification を評価する。

Hercept Test II (Trastuzumab deruxtecan の第 I 相試験で使用) (6)

untraView パスウェーHER2 (4B5) (T-DM1 の肺癌での試験で使用) (7)

腫瘍組織を用いた DNA 解析

腫瘍組織から抽出した DNA について、次世代シーケンサー (NGS) を用いたがん関連遺伝子異常の解析を行い、治験治療の効果との関連を評価する。アッセイに関しては Oncomine Tumor Mutation Load Assay (Life Technologies 社、癌関連 409 遺伝子) または Comprehensive cancer panel (癌関連 409 遺伝子) を予定している。

#### 【治験治療での想定される併用機序の証明】

腫瘍組織検体を用いた免疫組織化学染色

腫瘍組織を用いて、免疫染色を含む病理学的解析を行う。特に HER2 は治験治療によって発現が上昇することが想定されるため発現変化を確認する。また治験治療によって

T 細胞やマクロファージなどの免疫細胞の変化が起こることも予想されるため免疫に関連する細胞の染色も行う。

免疫染色項目: HER2, pHER2, HER3, pHER3, AKT, pAKT, ERK, pERK, Ki67, 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-L1 (B7-H1), PD-L2 (B7-H2), B7-H3, CD28, CD25, CD80, CD86, CD39, CD103, CD106, CXCR5, CD19, CD20, CD79, CD38, CD40, CD138 など

#### Fc 受容体の遺伝子多型

T-DM1 を構成するトラスツズマブの Fr 領域は NK 細胞などの免疫細胞の Fc 受容体と結合することで、抗体依存性細胞傷害 (Antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC) を示すことで抗腫瘍効果を発揮している。これまでにトラスツズマブの Fc 領域に対する Fc 受容体の遺伝子多型が治療効果と関連することが報告されている(8) (9) (10) (11)。また ADCC 活性の測定にはフローサイトメトリー法などその時点で最適な検査方法を用いる。

#### 【耐性機序の探索】

##### Cell free DNA を用いた遺伝子変異解析

CAPP Seq, QIAseq のアッセイを用いる。

Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing (CAPP-Seq)は、197 種類の遺伝子の癌特異的な変異を認める領域を同時にシーケンスし、cell free DNA の変異を高効率に検出できる超高感度な DNA 定量法である(12)。

治療開始前、サイクル 2 Day1、原疾患の増悪時の血液検体より cell free DNA を抽出し、有効性や耐性と関連しうる癌特異的な遺伝子変異を解析する。必要時には他のアッセイとして QIAseq も検討する。

##### Whole Transcriptome sequence 遺伝子発現解析

Whole transcriptome sequence 解析 (Thermo Fisher 社)(13)は、coding 領域の遺伝子発現を網羅的に解析する手法である。治療開始前、サイクル 2 Day1、および原疾患の増悪の組織検体において、RNA を抽出し、Whole transcriptome sequence 解析を用いて遺伝子発現量を測定する。治療効果や耐性に関連する遺伝子発現の変化を特定する。

#### 7.4. 検体の保管および送付

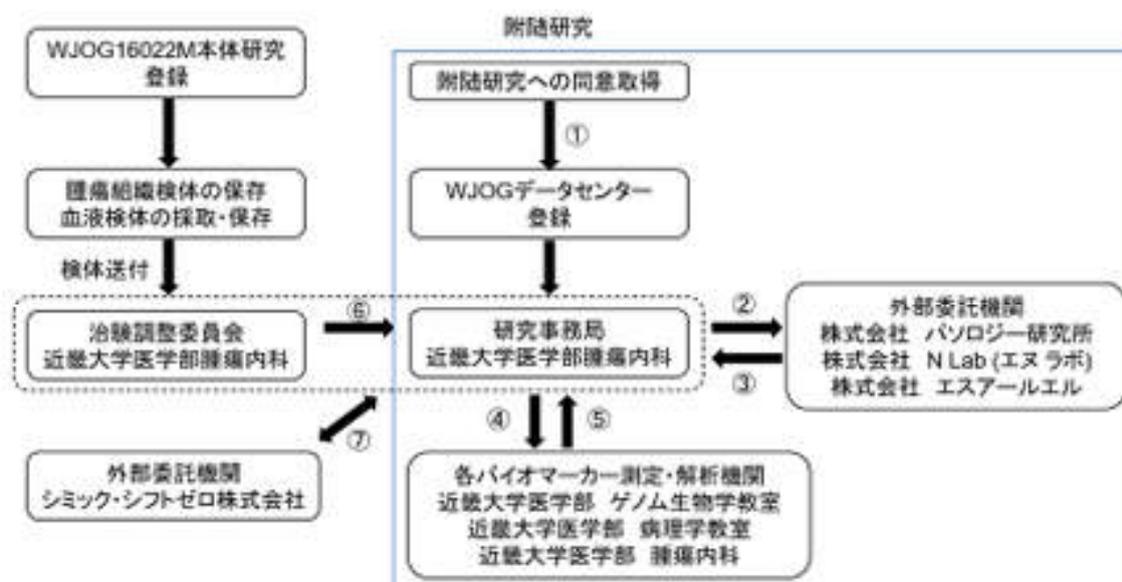
検体保存場所は、近畿大学医学部腫瘍内科の研究室とする。検体保存責任者は近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 林秀敏とする。近畿大学医学部腫瘍内科に保管されてい

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。

## 7.5. 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を外部委託機関に送付する。

外部委託機関にて各バイオマーカーを測定し、研究事務局に測定・染色結果を送付する。

・株式会社パソロジー研究所、N Lab

免疫組織化学染色

・株式会社エスアールエル

HER2 status の評価(免疫組織化学染色、FISH)

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

血漿検体、腫瘍組織を用いた遺伝子解析、Fc 受容体の遺伝子多型

・近畿大学医学部病理学教室

免疫組織染色標本：染色の実施、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

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 WJOG16022M 試験の臨床データのデータ統合・解析を行う。

## 9. 統計的事項

### 9.1. データの取扱い

#### 9.1.1. 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。

#### 9.1.2. 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。

### 9.2. 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にて行われる。

・全生存期間・無増悪生存期間・治療成功期間

各種バイオマーカーとの関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて探索的に評価する。

各種バイオマーカーを中央値などで 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成する。Log-rank 検定を用いて p 値を算出し、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。検定の有意水準は定めない。

・奏効期間・奏効に至るまでの期間

各種バイオマーカーとの関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて探索的に評価する。

各種バイオマーカーを中央値などで 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成する。Log-rank 検定を用いて p 値を算出し、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。検定の有意水準は定めない。

・客観的奏効割合・病勢制御割合

各種バイオマーカーとの関連をロジスティックモデル回帰分析を用いて探索的に評価する。

各種バイオマーカーを中央値などで2群に分け、奏効割合とその95%信頼区間を求める。Fisherの正確確率検定を用いてp値を算出する。検定の有意水準は定めない。

## 10. 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)、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5年3月27日告示)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。

### 10.1. 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。

### 10.2. 同意の取得

試験担当医師は、患者の登録の前に、倫理審査機関の承認を得た説明文書を用い10.3.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「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和5年3月27日告示)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。

### 10.3. 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

#### **10.4. 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。

#### **10.5. 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、本プロトコール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。なお、各施設の状況等を踏まえ、個別の施設の倫理審査委員会の意見を聴くことを妨げるものではない。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. データの取扱いおよび記録の保存

### 11.1. 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、不正な複写などがないように行う。

### 11.2. 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、又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。

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、又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

## 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

試験実施計画書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

本試験の運営に要する費用は近畿大学医学部腫瘍内科の講座研究費により運用される。今後、公的研究資金等の獲得が出来た場合には、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

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。

## 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。

### 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

試験期間中又は試験終了後、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有償または無償で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。運営に関する費用は近畿大学医学部腫瘍内科の講座研究費により運用される。

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 山本 信之  
〒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

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

### 18.4. 研究事務局 (実施計画書内容に関する問合せ先)

金村 宙昌  
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: hiroaki.kanemura@med.kindai.ac.jp

### 18.5. 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

### 18.6. 外部委託機関

株式会社パソロジー研究所

責任者:堀隆

担当業務:免疫組織染色

株式会社 N Lab(エヌ ラボ)

責任者:北村由香

担当業務:免疫組織染色

株式会社エスアールエル

責任者:和田かおり

担当業務:免疫組織染色

### 18.7. 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

### 18.8. 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

### 18.9. 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: 石塚 直樹

### 18.10. 効果安全性評価委員会

委員長	兵頭 一之介	四国がんセンター 消化器内科
委員	高山 浩一	京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科
	山口 研成	がん研究会有明病院 消化器センター
	青儀 健二郎	四国がんセンター 乳腺外科

### 18.11. 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。

## 19. 文献

1. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(1):33-48.
2. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018;554(7691):189-94.
3. Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, Nilsson MB, Hu L, He J, et al. Pan-Cancer Landscape and Analysis of ERBB2 Mutations Identifies Poziotinib as a Clinically Active Inhibitor and Enhancer of T-DM1 Activity. *Cancer Cell.* 2019;36(4):444-57 e7.
4. Han H, Li S, Chen T, Fitzgerald M, Liu S, Peng C, et al. Targeting HER2 Exon 20 Insertion-Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib. *Cancer Res.* 2021;81(20):5311-24.
5. Li BT, Michelini F, Misale S, Cocco E, Baldino L, Cai Y, et al. HER2-Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in ERBB2 Amplified or Mutant Lung Cancers. *Cancer Discov.* 2020;10(5):674-87.
6. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Janne PA, Doi T, Takahashi S, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020;10(5):688-701.
7. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(24):2532-7.

8. Tamura K, Shimizu C, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T, Yonemori K, et al. FcγR2A and 3A polymorphisms predict clinical outcome of trastuzumab in both neoadjuvant and metastatic settings in patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1302-7.
9. Hurvitz SA, Betting DJ, Stern HM, Quinaux E, Stinson J, Seshagiri S, et al. Analysis of Fcγ receptor IIIa and IIa polymorphisms: lack of correlation with outcome in trastuzumab-treated breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3478-86.
10. Gavin PG, Song N, Kim SR, Lipchik C, Johnson NL, Bandos H, et al. Association of Polymorphisms in FCGR2A and FCGR3A With Degree of Trastuzumab Benefit in the Adjuvant Treatment of ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer: Analysis of the NSABP B-31 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):335-41.
11. Musolino A, Gradishar WJ, Rugo HS, Nordstrom JL, Rock EP, Arnaldez F, et al. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1).
12. Kato R, Hayashi H, Sakai K, Suzuki S, Haratani K, Takahama T, et al. CAPP-seq analysis of circulating tumor DNA from patients with EGFR T790M-positive lung cancer after osimertinib. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(9):1628-39.
13. Jiang Z, Zhou X, Li R, Michal JJ, Zhang S, Dodson MV, et al. Whole transcriptome analysis with sequencing: methods, challenges and potential solutions. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2015;72(18):3425-39.

## 20. 実施計画書改訂履歴

2024年6月19日 常任理事会承認 (ver. 1.00)