

**維持透析中の非小細胞肺癌症例に対する EGFR
チロシンキナーゼ阻害剤の安全性・有効性を検討する
後方視的観察研究（多施設共同）
実施計画書**

**研究代表者；今泉 和良
藤田保健衛生大学 呼吸器内科学 I 講座**

**研究事務局；山口 哲平
藤田保健衛生大学 呼吸器内科学 I 講座
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98
TEL: 0562-93-9241、 FAX: 0562-93-35
E-mail: yteppei@fujita-hu.ac.jp**

0. 概要

試験名

維持透析中の非小細胞肺癌症例に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の安全性・有効性を検討する後方視的観察研究（多施設共同）

研究予定期間

倫理審査委員会承認日から 2017 年 3 月 31 日まで。（ただし 6 か月以内の研究期間延長はプロトコル改訂手続き不要とする。）

目的

維持透析中の非小細胞肺癌症例に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の安全性・有効性を検討するために、患者情報・治療状況を診療録ベースで後方視的に調査を行い、透析患者に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が使用された際の有害事象の発現の有無・程度、治療成功期間（time to treatment failure: TTF）、全生存期間について集計し解析する。

対象

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌と診断された症例。
- 2) 試験参加施設で EGFR-TKI による治療が行われた症例。
- 3) 慢性腎不全の既往があり、EGFR-TKI による治療が終了する前に維持透析（血液透析または腹膜透析）が開始された症例。

上記 3 項目を満たす患者全てを対象とする。

目標症例数

目標症例数は全体で 15 例。

問い合わせ先

研究事務局：山口 哲平

藤田保健衛生大学 呼吸器内科学 I 講座

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98

TEL：0562-93-9241、FAX：0562-93-3576

E-mail：yteppei@fujita-hu.ac.jp

研究代表者：今泉 和良

藤田保健衛生大学 呼吸器内科学 I 講座

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98

TEL：0562-93-9241、FAX：0562-93-3576

E-mail：jeanluc@fujita-hu.ac.jp

目次

0. 概要	2
1. 研究の背景及び目的	5
1-1. 研究の背景	5
1-2. 研究の目的	5
1-3. 研究の科学的合理性の根拠	5
2. 研究の種類およびデザイン	5
2-1. 研究の種類	5
2-2. 研究予定期間	6
2-3. 対象	6
2-4. 症例数	6
2-4-1. 目標症例数	6
2-4-2. 設定根拠	6
2-4-3. 実施場所	6
2-5. 調査方法	6
3. 本試験で用いる基準・定義	6
3-1. 有害事象の判定基準	6
3-2. 効果判定の定義	6
3-3. 治療成功期間	6
3-4. 全生存期間	7
4. 症例選択基準	7
4-1. 適格基準	7
4-2. 除外基準	7
5. 登録の手順	7
5-1. 登録	7
6. 観察項目と内容	7
6-1. 観察項目	7
7. データ収集・データの記載	8
7-1. 症例調査票 (Case Report Form: CRF)の種類と提出期限	8
7-2. CRF の送付方法	8
7-3. CRF の修正	8
8. 個人情報等の取扱い	8

8-1. 匿名化の方法.....	8
8-2. 情報の管理・保管.....	9
8-2-1. 個人情報の安全管理.....	9
8-2-2. 個人情報の開示.....	9
9. インフォームド・コンセントの手續及び方法.....	9
9-1. 試料・情報の取得方法とICの手續き・方法.....	9
9-2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手續及び方法.....	9
10. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用.....	9
11. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益.....	9
11-1. 予測される利益.....	9
11-2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク.....	9
12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	10
13. 研究実施後における医療の提供に関する対応、有害事象発生時の取扱い.....	10
14. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	10
15. 研究に関する業務の委託.....	10
16. 本研究実施に係る利益相反（COI）.....	10
16-1. 研究費.....	10
16-2. COI.....	10
17. モニタリング・監査.....	10
18. 研究の実施体制.....	10
19. 研究結果の公表.....	11
20. 多施設共同研究実施施設.....	11

1. 研究の背景及び目的

1-1. 研究の背景

悪性新生物による死亡は全死因の第一位で約 30%である。悪性新生物の中では男女とも肺癌が第一位（それぞれ 4 万 9 千人、1 万 8 千人）となっており、その死亡数は増加の一途をたどっている。肺癌は、その生物学的特性により小細胞癌と非小細胞癌に大別され、非小細胞癌は大きく腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に分類される。非小細胞肺癌のうち、非扁平上皮癌は全体の 6 割以上を占めていると同時に、近年増加傾向であり、この集団に対する治療戦略の検討は重要な課題である。2012 年の統計で、維持透析患者の 1 年あたりの死亡者数 29,403 人のうち悪性腫瘍による死亡者数は 2,666 人（9.1%）とされている。維持透析患者は年々増加し、悪性腫瘍合併患者も増加傾向である。

2004 年に EGFR 遺伝子変異が発見され、この EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に対して、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）が薬剤感受性を有することが報告された。日本で行われた 2 つの第 III 相試験（NEJ002 および WJTOG3405）では、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者を対象を絞った比較検討が行われ、いずれの試験においても Gefitinib 群が、それまでの標準治療であったプラチナ併用療法群に対して、無増悪生存期間で有意に良好な結果を示した。EGFR-TKI はほとんどが肝臓で代謝されるため、末期慢性腎不全患者においても大きな減量をすることなく投与が可能で、良好な効果が得られ、副作用も忍容可能であることが症例報告されているが、複数の症例をまとめた報告はない。

1-2. 研究の目的

維持透析中の非小細胞肺癌症例に対する EGFR-TKI の安全性・有効性を検討し明らかにすること。

1-3. 研究の科学的合理性の根拠

透析合併の非小細胞肺癌症例の臨床経過に関する情報は不足しており、また EGFR-TKI などの分子標的治療薬が使用された場合の予後に関しては明らかでない。透析合併の非小細胞肺癌の臨床経過および EGFR-TKI の安全性・有効性を明らかにする目的で、後方視的研究を計画した。

2. 研究の種類およびデザイン

2-1. 研究の種類

多施設共同後方視的観察研究

介入の有無：無

対照群の有無：無

無作為割付の有無：無

侵襲の有無：無

検証するレベル：検証的

研究の規模：多施設研究

未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用の有無：無

研究結果の広告利用の可能性：無

2-2. 研究予定期間

倫理審査委員会承認日から 2017 年 3 月 31 日まで。(ただし 6 か月以内の研究期間延長はプロトコル改訂手続き不要とする。)

2-3. 対象

研究参加施設を受診した非小細胞肺癌患者のうち、慢性腎不全を合併し、EGFR-TKI 投与期間中に維持透析が行われていた症例。

2-4. 症例数

2-4-1. 目標症例数

目標症例数は 15 例。

2-4-2. 設定根拠

本研究は介入を伴わない観察研究であり、集積可能な症例数を設定した。

2-4-3. 実施場所

研究事務局で集積したデータの解析を行う。

2-5. 調査方法

維持透析中の非小細胞肺癌症例に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の安全性・有効性を検討するために、患者情報・治療状況を診療録ベースで後方視的に調査を行い、透析患者に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が使用された際の有害事象の発現の有無・程度、治療成功期間 (time to treatment failure: TTF)、全生存期間について集計し解析する。

3. 本試験で用いる基準・定義

3-1. 有害事象の判定基準

有害事象の評価は、“National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 4.0(CTCAE) [日本語訳 JCOG 版]”に準じて行う。

3-2. 効果判定の定義

評価可能病変について、腫瘍縮小効果を奏効率として判定する。判定方法は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST ver.1.1.)に従う。登録症例のうち最大の解析対象集団を分母として、CR、PR 症例を分子とする割合を奏効率と定義する。同様に最大の解析対象集団を分母として CR、PR、SD 症例を分子とする割合を病勢コントロール率と定義する。

3-3. 治療成功期間

EGFR-TKI を内服開始した日から「理由を問わない内服中断または死亡」をもって打ち切りとする。

3-4. 全生存期間

EGFR-TKI 内服開始日を基準として、あらゆる原因による死亡までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

4. 症例選択基準

4-1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌と診断された症例。
- 2) 試験参加施設で EGFR-TKI による治療が行われた症例。
- 3) 慢性腎不全の既往があり、EGFR-TKI による治療が終了する前に維持透析（血液透析または腹膜透析）が開始された症例。

上記 3 項目を満たす患者全てを対象とする。

4-2. 除外基準

研究に参加しないことの申し入れがあった場合は、症例集積から除外する。

5. 登録の手順

5-1. 登録

研究責任医師又は研究分担医師は対象患者が適格基準に準じ且つ、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、登録する。

6. 観察項目と内容

6-1. 観察項目

患者情報・治療状況を診療録ベースで後方視的に調査する。

- 1) 患者背景
 - ・登録番号
 - ・性別
 - ・年齢
 - ・ECOG-PS
 - ・身長、体重
 - ・喫煙歴/喫煙指数
 - ・特記すべき合併症
- 2) 原疾患情報
 - ・組織型
 - ・原発巣の位置
 - ・TNM 分類/遠隔転移臓器/臨床病期
 - ・EGFR、ALK 遺伝子変異の有無（種類）
- 3) 治療歴

- ・術前・術後化学療法歴
- ・化学療法歴・レジメン数
- ・EGFR-TKI 使用歴
- ・ALK 阻害剤使用歴
- ・抗 PD-1 抗体使用歴
- ・放射線療法歴
- ・原病に対する手術歴

4) EGFR チロシンキナーゼ治療の安全性・有効性

- ・EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の種類／投与量／投与回数
- ・EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による有害事象の有無／内容
- ・EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の種類／投与量／投与回数
- ・EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による腫瘍縮小効果

5) EGFR チロシンキナーゼ阻害剤治療後

- ・後治療の有無、内容
- ・死亡の有無／死亡日

7. データ収集・データの記載

7-1. 症例調査票 (Case Report Form: CRF)の種類と提出期限

患者背景ならびに治療効果の後方視的評価項目は CRF に記載して提出する。

7-2. CRF の送付方法

CRF のフォーマットは、研究参加時に研究参加施設の研究代表者に E-mail で送付される。各施設の研究代表者・担当者は CRF に記載を行った後、郵送/FAX あるいは手渡しにて研究事務局に提出する。

患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などの研究事務局への連絡の際には、登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

7-3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「6-1. 観察項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究事務局は CRF の修正を行うことができる。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

8. 個人情報等の取扱い

8-1. 匿名化の方法

連結可能匿名化：自施設で連結可能匿名化をして、自施設に試料と対応表がある。

研究実施施設にて診療情報から個人情報を削除し、各患者に固有の患者登録番号を割り当て、連結可能匿名化の対応表を作成する。連結匿名化リストは各施設で施錠管理する。連結可能匿名化対応表は、研究実施機関において厳重に管理され、解析実施機関とのやり取りは、固有の患者登録番号

のみで連絡され、個人情報提供されない。患者データは、研究実施機関の外には持ち出さない。

8-2. 情報の管理・保管

8-2-1. 個人情報の安全管理

本研究における患者情報は、「8-1. 匿名化の方法」に記載した方法により匿名化される。連結匿名化リストは各施設における研究責任者が厳重に施錠管理する。連結可能匿名化後のデータに関しては、研究結果を公表した後に5年間の情報保存後、個人情報の取り扱いに十分注意して破棄される。院外への「個人情報」および「連結匿名化リスト」の持ち出しを堅く禁止する。学会発表・論文執筆などで解析されたデータが公になることはあるが、個人情報が開示されることはない。

8-2-2. 個人情報の開示

研究対象者から情報の開示を求められた場合には、個人に限ってデータを開示することができる。ただし研究全体からえら得る知見や研究の方向性については論文化されるまでは開示しない。

9. インフォームド・コンセントの手続及び方法

9-1. 試料・情報の取得方法とICの手続き・方法

本研究は既存の診療録からの情報の収集を行う後ろ向き試験である。この為、個々の患者から同意を得ることは困難である。以上のことから、同意を得る代わりに当該研究に関する情報を公開し、研究の実施又は継続について、研究対象者が拒否できる機会を保障（オプトアウト）する。

具体的には、別添公開用資料を藤田保健衛生大学内科外来掲示板および呼吸器内科学I講座ホームページに掲載し、広く研究についての情報を周知する。掲示板またはホームページを見た被験者から、本研究の被験者となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該被験者の診療情報等を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

9-2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続及び方法

代諾者からインフォームド・コンセントを受けることはない。

10. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用

研究対象者から取得された試料・情報について、他の研究に用いられる予定はない。後方視的研究であるため、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために当該試料・情報が用いられる場合には、再度研究計画書を作成し、研究の情報に関して広く周知を行う。

11. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益

11-1. 予測される利益

本研究へ参加することによる被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

11-2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク

本研究は後方視的観察研究であり、この試験に参加することで生じる侵襲はない。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象（協力）者等から本研究に関する相談等があった場合は、研究分担者・責任者が誠意を持って対応する。

13. 研究実施後における医療の提供に関する対応、有害事象発生時の取扱い

本研究は、後方視的観察研究であり、該当しない。

14. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

15. 研究に関する業務の委託

本研究の実施において、外部へ委託する業務は特にない。

16. 本研究実施に係る利益相反（COI）

16-1. 研究費

藤田保健衛生大学呼吸器内科学Ⅰ講座研究費を用いる。

16-2. COI

本研究における利益相反はない。施設研究責任者など、参加施設での診療において本研究に関わる者のCOIについては、参加施設の医療機関の規定に従う。

17. モニタリング・監査

本研究では、モニタリング及び監査は行われない。

18. 研究の実施体制

研究事務局；山口 哲平
藤田保健衛生大学 呼吸器内科学Ⅰ講座
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98
TEL: 0562-93-9241、FAX: 0562-93-3576
E-mail: yteppei@fujita-hu.ac.jp

研究代表者；今泉 和良
藤田保健衛生大学 呼吸器内科学Ⅰ講座
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98
TEL: 0562-93-9241、FAX: 0562-93-3576

E-mail: jeanluc@fujita-hu.ac.jp

19. 研究結果の公表

研究成果は、学術論文及び学会での発表を予定している。

20. 多施設共同研究実施施設

- ・ 藤田保健衛生大学病院
- ・ 伊勢赤十字病院
- ・ 松坂市民病院

その他、適宜更新予定

審査結果通知書

松阪市民病院 病院長 殿

平成 29年 2月 6日
松阪市民病院臨床研究倫理委員会
三重県松阪市殿町1550
中川 重範



*受付番号 J-3-170206-3

研究課題名 維持透析中の非小細胞肺癌例に対する EGFR チロシナーゼ阻害剤の安全性・有効性を検討する後方視的観察研究

上記に係る倫理審査申請等について、下記のとおり判定したので、通知します。

記

判定	1 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 2 承認 3 条件付承認 4 不承認
理由	当研究において、対象施設が参加されても施設が不利益になるような研究ではない。 また、実施体制、緊急時の対応、事故(問題)が発生した場合の対応にも問題ないため承認とする。 尚、後方視的検討の為迅速審査とした。

西暦 2017年 2月 6日

研究責任者 (申請者) 伊藤 健太郎 殿

依頼のあった治験に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

実施医療機関の長 櫻井 正樹

