

肺癌同時性単臓器転移の肺切除を含む 集学的治療に関する多施設前向き研究

実施計画書

研究代表者：澤端章好（星が丘医療センター、大阪大学）

〒573-8511 大阪府枚方市星丘4-8-1

TEL：072-840-2641 FAX：072-840-2266

E-mail: nsawabata@hotmail.com

研究提案者： 禹哲漢 済生会横浜市南部病院

松谷哲行 帝京大学医学部外科

研究事務局：松谷哲行（帝京大学医学部外科）

〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1

TEL:03-3964-1231 FAX:03-3964-6888

E-mail: matsutan@med.teikyo-u.ac.jp

作成 Version 2: 2015.11.30

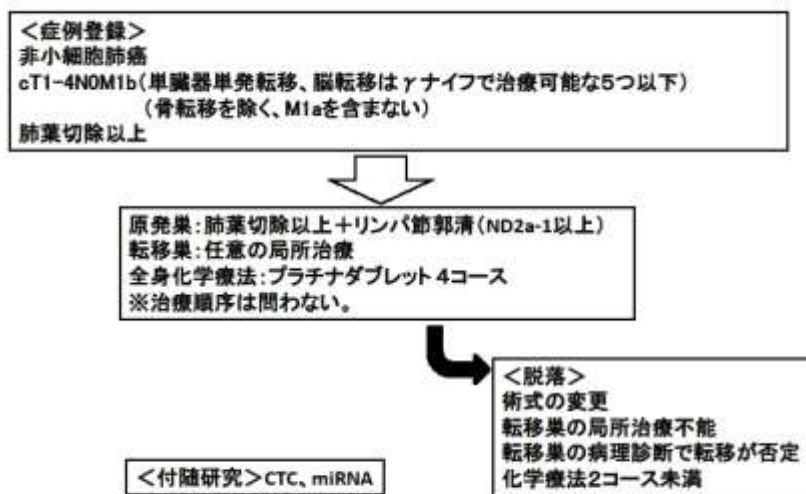
Version 2.1:2016.3.8

IRB 承認(帝倫 15-153 号) : 2016.03.14

UMIN 登録(UMIN000021637) : 2016.03.29

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

原発性肺癌の同時性単臓器転移に対する肺切除を含む集学的治療（以下の①～③を全て行う（治療順序は問わない）。①原発巣に対する根治術（肺葉切除+リンパ節郭清）、②転移巣の局所療法、③全身化学療法）の有用性と安全性を前向きに多施設研究することで、来るべき比較試験の資とする。

Primary endpoint：2年全生存割合

Secondary endpoints：2年無再発生存割合、5年全生存割合、5年無再発生存割合、有害事象、再発形式

付随的後方視的検討：

血液中循環癌細胞と予後（全生存期間 OS、無再発生存期間 RFS）との関連
血液中 micro RNA 発現と予後（OS、RFS）との関連（可能な症例のみ）

0.3. 対象

以下の適格基準を全て満たし、除外基準の何れにも該当しない症例を適格例とする。

0.3.1. 適格基準

- 1) 術前の組織診や細胞診、または肺葉切除後の術中迅速細胞診や組織診で非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) 臨床 TNM 分類で T1a-4, N0 と診断されている。
- 3) 解剖学的に根治切除可能であり肺葉切除以上を予定している。
- 4) 同時性の単臓器単発転移とする。（なお脳転移に関しては γ ナイフで治療可能な 5 つ以下とする）
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上で 80 歳以下である。
- 6) ECOG performance status 0 または 1 である。
- 7) 肺葉切除以上が可能であると判断される。

- ・術後予測 1 秒量 (FEV1.0) $\geq 800\text{ml}$
 - ・PaO₂ ≥ 65 torr、または SaO₂ > 90% (room air)
- 8) 登録日前 14 日以内の検査結果で下記をすべて満たす。
- ・WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$, $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ・Hb $\geq 9.0\text{g/dl}$
 - ・血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ・AST $\leq 100\text{IU/L}$, ALT $\leq 100\text{IU/L}$
 - ・総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
 - ・血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- 9) 本研究の参加について患者本人の同意が文書でえられている症例

0.3.2. 除外基準

- 1) 原発巣に対し術前に放射線療法が行われた症例
- 2) 活動性の悪性腫瘍を有する (同時性悪性腫瘍および無病期間が 5 年以内の異時性悪性腫瘍。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の悪性腫瘍に含めない)。
- 3) HIV, HBV, HCV 感染症を含め、全身的治療を要する感染症を有する。
- 4) 解熱剤を使用しない状態で、登録前 24 時間以内に腋窩温で 38°C 以上の発熱がある。
- 5) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている。
- 6) 両側副腎転移、両側腎転移、骨転移を有する症例
- 7) M1a (対側肺、悪性胸水、悪性心嚢水、胸腔内播種) を有するもの
- 8) 主治医が本研究を実施するのに不相当と判断した症例

0.4. 症例登録

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で登録症例を「登録用紙」に必要事項を記載し登録事務局に FAX する。治療開始前の登録を基本とするが、肺切除前であれば、任意の時点で登録可能とする。

0.5. 血液中循環癌細胞：検体採取、ScreenCell 法、送付、判定

0.5.1. 検体採取 (採血)

- 1) 部位： 動脈血
- 2) 時期： pre 加刀前
post PV 切断時 (前後 5 分間は許容する)
- 3) 量、種類： EDTA-2Na 入り採血管 (ベノジェクト II 7ml) を 1 本使用

0.5.2. ScreenCell 法 (参照：<https://www.youtube.com/watch?v=c08TxQ7aNN4>)

0.5.3. 送付、判定：事務局へ送付し中央判定とする。

0.6. 血液中 micro RNA (可能な症例のみ)：検体採取、血清の抽出、保存、送付、解析

0.6.1. 検体採取 (採血)

- 1) 部位： 静脈血あるいは動脈血
- 2) 時期： 術前

3) 量、種類： 血清用採血管で 4ml 以上

0.6.2. 血清の抽出・保存

1) 1200xg、10 分間、4℃で遠心

2) 血清を-80℃で凍結保存

0.6.3. 送付、解析：事務局へ冷凍便で送付あるいは冷凍で直接搬送し、解析を行う。

0.7. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数： 25 人

登録期間：3 年

観察期間：5 年

主たる解析は登録終了時点で行う。

12 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.8. 問い合わせ先

研究事務局：松谷哲行（帝京大学医学部外科）

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

TEL:03-3964-1231 FAX:03-3964-6888

E-mail: matsutan@med.teikyo-u.ac.jp

研究計画書

1. 課題名：「肺癌同時性単臓器転移の肺切除を含む集学的治療に関する多施設前向き研究」

2. 研究の目的と意義（背景）

2.1. 目的

原発性肺癌の同時性単臓器転移に対する肺切除を含む集学的治療（以下の①～③を全て行う（治療順序は問わない）。①原発巣に対する根治術（肺葉切除＋リンパ節郭清）、②転移巣の局所療法、③全身化学療法）の有用性と安全性を前向きに多施設研究することで、来るべき比較試験の資とする。

Primary endpoint：2年全生存割合

Secondary endpoints：2年無再発生存割合、5年全生存割合、5年無再発生存割合、有害事象、再発形式

付随的後方視的検討：

血液中循環癌細胞と予後（全生存期間 OS、無再発生存期間 RFS）との関連

血液中の micro RNA 発現と予後（OS、RFS）との関連（可能な症例のみ）

2.2. 背景

全身に転移を有する IV 期の非小細胞肺癌の予後は 5 年生存率 4.3%（がん研究振興財団「がんの統計'11」）と不良である。治療としては症状を有する部位の局所療法を除き、全身化学療法が推奨されている。

一方で、最近の後ろ向き検討および Review では、非小細胞肺癌の oligometastasis(少数転移)に対する局所療法の有用性が報告されている。また、肺癌登録合同委員会による「2004 年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告」では、11,663 例中 臨床病期 IV 期は 256 例(2.19%)、病理病期 IV 期は 434 例(3.72%)に外科切除が行われ、それぞれ 2 年生存率は 55.2%、58.6%、5 年生存率は 31.4%、27.9%と良好な結果が示されている。

このように IV 期の進行癌のなかで予後良好な群があり原発巣および転移巣に対し適切な局所療法を加えることで良好な予後が期待できる。

<非小細胞肺癌の oligometastasis に対するこれまでの研究>

非小細胞肺癌の oligometastasis に対し原発巣及び胸部 LN 病変に対し chemoradiotherapy 施行し、遠隔転移巣に対しては局所療法（手術/SRT/RT）を施行する試験では、PFS 中央値 12.1 ヶ月、MST 13.5 ヶ月 と芳しい結果ではなかったが、3 年 PFS は 13.6%であり、非小細胞肺癌の oligometastasis に局所療法を追加することで長期生存が得られる可能性が示唆された（J Thrac Oncol 2012;7:1547-55）。

非小細胞肺癌の oligometastasis に関する Review において、原発巣に対する完全切除例、転移巣に対する根治照射例、N0-1、転移個数少数で予後良好の傾向があり、転移臓器、T status は予後に影響しないと報告されている（Lung Cancer 2013;82:197-203）。

IV 期の非小細胞癌に対し、全身化学療法に適切な局所療法を加えることが予後の改善につながることが示唆されてきた。

<肺癌診療ガイドラインにおける oligometastasis の位置付け>

肺癌診療ガイドラインは、肺癌に関して EBM の手法に基づいた効果的・効率的な診断・治療方針を体系化したもので、あくまでも「判断指針」であり強制力をもつものではないと記載されている。oligometastasis を有する非小細胞肺癌は、肺癌診療ガイドラインでは IV 期非小細胞肺癌に位置づけられ、全身状態が良好な患者 (PS 0, 1) には化学療法が推奨され、EGFR 遺伝子変異陽性、ALK 遺伝子転座陽性や年齢に応じたアルゴリズムが整備されている。EGFR 遺伝子変異陽性、ALK 遺伝子転座陽性は、分子標的薬の治療 (グレード A) やプラチナ・ダブレット (グレード B) が推奨され、遺伝子変異を有さない 75 歳以下にはプラチナ・ダブレットが勧められ、75 歳以上に関しては明確な結論には至っておらず、暦年齢のみでは化学療法の対象外とするべきではなく、第 3 世代抗癌剤単剤使用やカルボプラチン併用療法が許容されている。

本研究では、化学療法に外科的切除もしくは放射線治療による局所療法を加えることの意義を検証する。

<対象を N0 に限定する根拠>

非小細胞肺癌の oligometastasis に対して局所療法を行うことで予後の改善が見込める可能性はあるものの、患者選択の点で工夫が必要と考えられる。非小細胞肺癌の oligometastasis 757 例の meta-analysis では、N0 症例の 5 年生存割合は 36.2%であったが、N1-2 症例の 5 年生存割合は 13.8%であった。N0 症例においては IV 期の進行癌のなかでも適切な治療により治癒が期待できる群を考えられる。(Clin Lung Cancer 2014;15:346-55)

<IV 期の非小細胞肺癌の標準治療および全身化学療法の必要性>

75 歳未満、PS 0-1 の EGFR/ALK 陰性 IV 期の非小細胞肺癌の標準治療はプラチナ併用化学療法である。併用する抗がん剤に関しては第 3 世代抗がん剤 (ドセタキセル、ゲムシタビン、イリノテカン、TS-1 など) で、非扁平上皮がんに関してはペメトレキセドの併用が標準治療で (JMDB 試験)、ベバシズマブの併用も選択肢となった (AVAIL 試験)。

IV 期の非小細胞肺癌に対する化学放射線療法を検討した単アーム第 2 相試験で、原発巣に対する放射線療法及びプラチナ併用化学療法と、転移巣に対して放射線治療が施行された。多変量解析において化学療法 4cycle 以上、胸部放射線量 63Gy 以上、転移個数 1 個が良好な因子と報告されている。(BMC Cancer 2013;13:474)

IV 期の非小細胞肺癌に対し化学療法による原病のコントロールは必須であり、標準治療である化学療法を十分に施行し、原発巣および転移巣の局所療法も積極的に行うことでの治療成績の向上が期待できる。

肺癌診療ガイドラインでは、EGFR 遺伝子変異陽性、ALK 遺伝子転座陽性は、分子標的薬の治療 (グレード A) やプラチナ・ダブレット (グレード B) が推奨されている。一方で完全切除した術後補助化学療法における分子標的薬は勧めるだけの根拠が明確でないことから、IV 期ではあるものの外科的局所療法を追加することの意義の検証を目的としており、EGFR 遺伝子変異陽性、ALK 遺伝子転座陽性に対してもプラチナ・ダブレットを行うこととする。

<原発巣および転移巣に対する治療>

これまで IV 期の非小細胞肺癌に対し原発巣に対する胸部放射線量 63Gy 以上の局所療法の有効

性が示されている (BMC Cancer 2013;13:474)。IV期の非小細胞肺癌に対する原発巣に対する外科的切除の検討はないが、肺癌登録合同委員会による「2004年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告」では、病理病期IV期の外科切除の2年生存率58.6%、5年生存率27.9%と切除による良好な結果が示されている。

転移巣に対して切除や根治線量の放射線治療といった積極的な局所療法により長期生存が得られる後ろ向き報告がある (ATS 2014; 98:249-57)。

<肺癌における血液中循環癌細胞等のliquid biopsy (付随研究) >

近年、患者への侵襲の少ないliquid biopsyの有用性が報告され、その中でも血液中循環癌細胞が、癌の治療効果および予後予測バイオマーカーとして注目されている。肺癌においても、血液中循環癌細胞が肺癌の診断および治療効果予測に有用であることが報告されている (Clin Cancer Res 2009、J Cardiothoracic Surgery 2013、Jianwei Huang et al. PLOS one 2012、Matthew G et al. J Clin Oncol 29:1556-63、Yoon SO et al. Lung Cancer 2011;71:209-16)。しかし、これらの最も多い報告はCellSearchシステムなどを用いたもので、形態学的に血液中循環癌細胞の有無を検討したものであり検出率が低いことが問題であった。主に上皮細胞得意的抗原のEpCAMを指標にsingle cellを数えるもので、肺癌手術症例において末梢血での感度の低さが改善すべき点であった。したがって、肺癌手術症例における末梢血中循環癌細胞 (CTC) は主に肺静脈血を対象としたものが多かった。しかしながら、鏡視下手術や縮小肺切除が多く行われる近年では、肺静脈からのサンプリングが困難なことがあり、末梢血でのCTC探索が望ましい。そのため、安定した血液中循環癌細胞の検出方法が期待されており付随研究で検討する。

<肺癌における血液中のmicro RNA発現と予後との関連 (付随研究) >

近年、癌腫のmicroRNA発現様式でoligometastasis、polymetastasisを峻別できるとの報告がある (Lussier YA et al. PLOS one 2012:e50141)。Oligometastasis症例の治療開始時点でそれらが峻別可能であれば、治療戦略を立てる上で、その恩恵は測りし得ない。liquid biopsyに適した血中exosome micro RNAを用いて、付随研究で検討を行う。

2.3. 本試験の意義

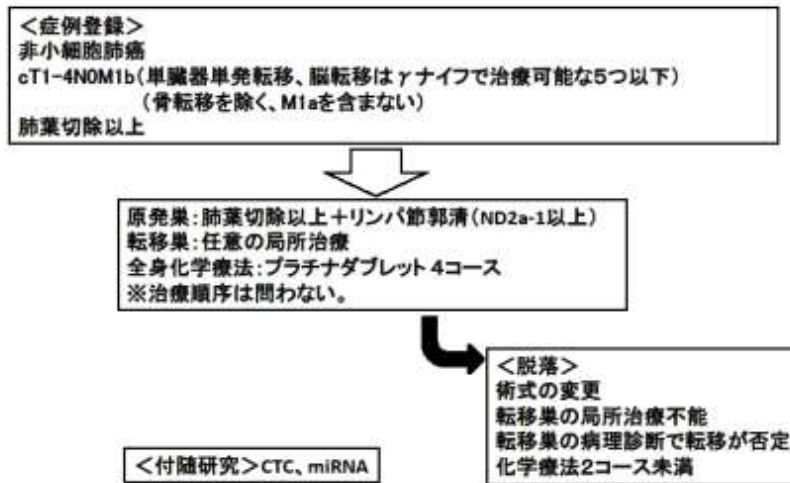
我々は、少数個転移 (oligometastasis) を来した非小細胞肺癌に対し、肺切除を含む集学的治療を施行することで予後が改善すると仮説を立てた。

本試験が予定通りに遂行され、少数個転移 (oligometastasis) を来した非小細胞肺癌に対する肺切除を含む集学的治療の有効性・忍容性が期待通りに証明された場合、今後、国内第Ⅲ相試験を実施する上での一層の後押しとなり、また、本邦での肺癌の生存率向上に大きく貢献できる。

3. 研究の方法：

単アーム第2相試験 公募による多施設共同の新規前向き研究

3.0. シェーマ



3.1. 対象

以下の適格基準を全て満たし、除外基準の何れにも該当しない症例を適格例とする。

3.1.1. 適格基準

- 1) 術前の組織診や細胞診、または肺葉切除後の術中迅速細胞診や組織診で非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) 臨床 TNM 分類で T1a-4, N0 と診断されている。
- 3) 解剖学的に根治切除可能であり肺葉切除以上を予定している。
- 4) 同時性の単臓器単発転移とする。(なお脳転移に関しては γ ナイフで治療可能な 5 つ以下とする)
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上で 80 歳以下である。
- 6) ECOG performance status 0 または 1 である。
- 7) 肺葉切除以上が可能であると判断される。
 - ・術後予測 1 秒量 (FEV1.0) $\geq 800\text{ml}$
 - ・PaO₂ ≥ 65 torr、または SaO₂ > 90% (room air)
- 8) 登録日前 14 日以内の検査結果で下記をすべて満たす。
 - ・WBC $\geq 3,000/\text{mm}^3$, $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ・Hb $\geq 9.0\text{g/dl}$
 - ・血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ・AST $\leq 100\text{IU/L}$, ALT $\leq 100\text{IU/L}$
 - ・総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
 - ・血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- 9) 本研究の参加について患者本人の同意が文書でえられている症例

3.1.2. 除外基準

- 1) 原発巣に対し術前に放射線療法が行われた症例
- 2) 活動性の悪性腫瘍を有する(同時性悪性腫瘍および無病期間が 5 年以内の異時性悪性腫瘍。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の悪性腫瘍に含めない)。

- 3) HIV, HBV, HCV 感染症を含め、全身的治療を要する感染症を有する。
- 4) 解熱剤を使用しない状態で、登録前 24 時間以内に腋窩温で 38°C 以上の発熱がある。
- 5) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 6) 両側副腎転移、両側腎転移、骨転移を有する症例
- 7) M1a（対側肺、悪性胸水、悪性心嚢水、胸腔内播種）を有するもの
- 8) 主治医が本研究を実施するのに不相当と判断した症例

3.1.3. 対象の判定基準

転移巣：可能な限り生検を行うが、生検困難な症例に関しては PET/CT などにも参考にキヤンサーボード等の有識者による判断によるものとする。

リンパ節：縦隔リンパ節では、CT で短径 1 cm 以上の腫大を転移と判断する。上記以外のリンパ節腫大に関しては、PET/CT などにも参考にキヤンサーボード等の有識者による判断によるものとする。

3.2. 症例登録

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で登録症例を「登録用紙」に必要事項を記載し登録事務局に FAX する。治療開始前の登録を基本とするが、肺切除前であれば、任意の時点で登録可能とする。

例 1) 術前化学療法開始後（終了後）→登録可

例 2) 転移巣を切除後、肺癌の転移と判明した場合→登録可

なお、登録後に脱落した症例に関しても、予後の検討を行い参考にする。

3.3. 血液中循環癌細胞（付随研究）：検体採取、ScreenCell 法、送付、判定、保管

3.3.1. 検体採取（採血）

- 1) 部位：動脈血
- 2) 時期：pre 加刀前
post PV 切断時（前後 5 分間は許容する）
- 3) 量、種類：EDTA-2Na 入り採血管（ベノジェクト II 7ml）を 1 本使用

3.3.2. ScreenCell 法（参照：<https://www.youtube.com/watch?v=c08TxQ7aNN4>）

- 1) 採血管を 10 回程度ゆっくりと転倒し攪拌する
- 2) 血液を 3ml 採取し、別のシリンジに移す
- 3) 添付の buffer を準備し（瓶内の液の混合）4ml を検体のシリンジへ注入する
- 4) 常温で 8 分間静置する
- 5) 添付のフィルター容器へ 7ml すべて移し替える
- 6) その容器の下部へ吸引管を取り付け検体をフィルターを通し下方へ移す
- 7) 検体が黄色い線のところで wash out（1.6ml PBS 注入）する
- 8) フィルターをはずしサンプルを採取する
- 9) HE 染色（各施設の試薬を使用）
- 10) プレパラートに写しカバーガラスで封入

3.3.3. 送付

検体 (ScreenCell プレパラート 1 枚) をプレパラート保護容器に入れてスマートレターで研究事務局 (帝京大学医学部外科) に送付する。

【検体送付先】

帝京大学医学部外科 松谷哲行 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 TEL:03-3964-1231 FAX:03-3964-6888
--

3.3.4. 判定、保管：帝京大学医学部外科 研究室 (担当 飯沼久恵)

- 1) 事務局に送付されたプレパラートは、病理医および飯沼久恵が循環癌細胞の有無を診断し、さらに single cell か clustered cells か判定する。
- 2) 認められた循環癌細胞は、全てデジタルカメラで撮影し保存する。
- 3) 撮影した循環癌細胞の画像は、研究代表者へ送付し確認を得る。
- 4) 循環癌細胞の有無に関しては、デジタルカメラによる画像で保管する。(長期保存困難)
- 5) 症例登録で得られた情報は、エクセルシートに適宜保存する。また、登録用紙はファイリングし保管する。なお、循環癌細胞の個々の結果の各施設へのフィードバックは行わない。
- 6) 一部は次世代シーケンスを用いて、詳細な解析を行う。

3.4. 血液中 micro RNA (付随研究)：検体採取、血清の抽出、保存、送付、解析、保管

3.4.1. 検体採取 (採血)

- 1) 部位： 静脈血あるいは動脈血
- 2) 時期： 術前
- 3) 量、種類： 血清用採血管で 4ml 以上

3.4.2. 血清の抽出・保存

- 1) 1200xg、10 分間、4°C で遠心
- 2) 血清を -80°C で凍結保存

3.4.3. 送付

検体を事務局 (帝京大学医学部外科) へ冷凍便で送付もしくは冷凍で直接搬送する。

3.4.4. 解析・保管：帝京大学医学部外科 研究室 (担当 飯沼久恵)

- 1) exosome の単離：超遠心 100,000xg、70 分、4°C で作成したペレットを PBS で洗浄する。
- 2) 単離された exosome から miRNA の抽出、解析、保管を行う。なお、個々の解析結果の各施設へのフィードバックは行わない。

3.5. 検査・評価項目とスケジュール

3.5.1. 症例登録時の検査項目 (FAX で送付)

- ①患者識別番号、②イニシャル (開示できない場合には X.X と記載)、③性別、④生年月日、年齢、⑤病理組織診断名、⑥手術日および予定術式、⑦臨床 T 因子、腫瘍最大径、⑧喫煙歴、⑨同意取得日、⑩PS (ECOG)、⑪転移臓器の情報、⑫術前治療内容、⑬腫瘍マーカー

3.5.2. 治療後の評価項目 (事務局へ郵送)

- 1) 術式、開胸、hybrid-VATS, complete-VATS
- 2) 組織型、病理病期、病理因子 (腫瘍径、p1, v, ly,)
- 3) Clavien-Dindo 分類 IIIa 以上の有害事象

- 4) 転移巣治療に関する情報
 - 5) 化学療法に関する情報
 - 6) その他治療に関する情報
 - 7) 治療後の腫瘍マーカーの推移（術前高値例）
- 3.5.3. 観察時期と項目：最終登録終了後5年の観察を行う。
- 1) 胸部CT：術後2年目までは半年ごと、以後は1年ごと
 - 2) 胸部Xp：6か月毎5年間
 - 3) その他 症状などにより再発が疑われた場合、適宜CT、MRI またはPET などを行う
 - 4) 最終登録終了後2年目と5年目に生存の有無、死亡原因（原病死、他癌死、他病死、その他）、再発の有無、再発部位の確認を行う。

3.6. 評価方法およびその基準

- 全生存期間(OS)：全適格症例について、手術日を起算日とし、全ての原因による死亡までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。生存率はKaplan-Meier法を用いて推定する。
- 無再発生存期間(RFS)：全適格症例について、手術日を起算日とし、すべての原因による死亡、あるいは再発と診断されるまでの期間とする。無再発例では最終無再発確認日をもって打ち切りとする。再発疑いの検査日ではなく、後日「確診」が得られた検査日をもってイベントとする。ただし、再発の確定診断が病理診断による場合で、それ以前に臨床的（画像診断、視・触診等）に再発と診断し得た場合には臨床診断日を、臨床上再発・転移を診断し得ず病理診断にて診断した場合には、生検施行日をもってイベントとする。腫瘍マーカーの上昇のみでは増悪としない。無再発生存率はKaplan-Meier法を用いて推定する。
- 後に転移巣の病理診断で転移が否定された段階で脱落とし検討から除外する。

3.7. 治療

原発巣、転移巣、全身化学療法を可能な限り連続して行う。治療の順序は問わない。

3.7.1. 原発巣に対する治療

肺葉切除以上＋縦隔リンパ節郭清(ND2a-1以上)

3.7.2. 転移巣に対する治療

根治を目的とする局所療法（放射線、手術、RFA等）

3.7.3. 全身化学療法（術前、あるいは術後）

局所療法（肺切除あるいは転移巣に対する治療）1ヶ月後から3ヶ月後までの間に、プラチナ・ダブレットを4コース行う。術前に化学療法を行う場合は、化学療法終了後1カ月から3ヶ月までの間に、局所療法を行う。化学療法は、2コース以上行われた場合を適格とする。また、術前化学療法を行った症例における術後の化学療法の施行は任意とする。

3.7.4. 再発時の治療

再発後の治療は特に規定しない。

4. 予定症例数：25例、各参加施設の目標登録症例数：3例以上

非小細胞肺癌の oligometastasis に対する2相試験の2年生存率は23.3% (J Thrac Oncol 2012;7:1547-55)、N0症例に限れば2年生存率57.4% (Clin Lung Cancer 2014;15:346-55)、進

行期 NSCLC に対する化学療法による 2 年生存割合は 20-30%と報告されている (PARAMOUNT 試験、E4599 試験)。これらを参考に 2 年生存率の閾値を 30%、期待値を 50%とし、片側検定とし有意水準 5%、検出力 80%、観察期間 5 年としたときの必要標本サイズは 21 例となる。これを目安として 25 例を予定症例数とした (SWOG の症例数計算ツール使用)。参加施設のこれまでの実績から各施設年に 1~2 例の登録が見込まれ、3 年間の登録期間で予定症例数に到達可能である。

5. 研究組織

5.1. 研究代表者

星ヶ丘医療センター 澤端章好

5.2. プロトコール作成委員 (順不同)

禹哲漢 済生会横浜市南部病院

松谷哲行 帝京大学

川瀬晃和 浜松医科大学

出嶋仁 愛知がんセンター、帝京大学

5.3. 研究事務局：検体の中央解析

帝京大学医学部外科 松谷哲行、飯沼久恵

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

TEL:03-3964-1231 FAX:03-3964-6888

E-mail: matsutan@med.teikyo-u.ac.jp

5.4. 効果・安全性評価委員会

帝京大学医学部内科

臨床教授 関順彦

横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器外科

臨床教授 乾健二

横浜市立大学外科治療学教室

教授 益田宗孝

10 例集積毎に中間の効果・安全性委員会を開催し評価する。

5.5. 研究参加予定施設 (順不同)

NO	施設名	担当者
1	星ヶ丘医療センター	澤端章好
2	山形県立中央病院	塩野知志
3	九州がんセンター	山口正史
4	帝京大学	松谷哲行
5	浜松医大	川瀬晃和
6	順天堂大学	阪野孝光
7	東京医大	工藤勇人
8	済生会横浜市南部病院	禹 哲漢
9	大阪大学	舟木壮一郎

研究期間中に組織の変更がある場合は速やかに倫理委員会に報告いたします。

6. 研究 (試験実施) 期間：

承認後から 2024 年 2 月 28 日まで

登録期間：3 年 (2016 年 3 月から 2019 年 2 月、ただし登録状況により変更あり)

ただし 12 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

観察期間：最終登録から 5 年

7. 研究における倫理的配慮：

1) 医師主導臨床研究（観察研究）として実施する。

2) 本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、本計画書を遵守して実施する。

3) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」における「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の範囲に関する細則」によると、「がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究（いわゆる体細胞変異（somatic mutation）を解析する研究）、遺伝子発現に関する研究については、原則として本指針の対象としない」とされているので、本研究の評価項目は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲外であるが、各参加施設において本研究の実施前に提供され、かつ保存されている試料の利用にあたっては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の趣旨を踏まえ適切に取り扱う。

7.1. 個人情報の保護

本研究への参加は対象者の自由意思により決定され、同意しない場合に於いてもいかなる不利益を被ることもない。個人情報保護のため、臨床情報は個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の記号を記し連結可能匿名化情報とし管理される。同意はいつでも撤回できることを保証し、同意撤回時には本人の臨床情報全て匿名化されたまま廃棄される。得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報がでることはない。

7.2. インフォームド・コンセント

添付した説明文書を本人に渡し、これをもとに、研究の目的、対象、方法、研究に伴う利益・不利益、個人情報の保護、研究に関わる費用、研究結果の公開、質問の自由、連絡先および連絡方法に関して説明し、十分に納得されたことを確認した後に同意を得る。承諾をいただけた方に同意書 2 通に自署で署名をいただき、1 通は本人に渡し、1 通は診療録で管理する。参加中止はいつでもできることを保証し、参加中止を希望される際には本人の臨床情報全て匿名化されたまま廃棄される。

なお、本研究においては本人からの同意以外（代諾者からの同意）は認めない。

8. 研究に参加することにより起こりうる危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態（有害事象）：

8.1.1. 原発巣に対する手術治療

原発性肺癌に対する標準術式として、肺葉切除以上および 2 群リンパ節郭清を行う。その際、日本呼吸器外科学会による 2008 年度手術統計（原発性肺癌 28194 症例）による肺癌術後有害事象の頻度として、下記のものがある。

重篤な術後有害事象：

周術期死亡（術後 30 日以内の死亡） 0.4%

死亡原因：間質性肺炎の急性増悪 0.2%、肺炎 0.14%、

気管支断端瘻 0.1%、呼吸不全 0.1%、循環器疾患 0.09%、

肺塞栓 0.03%、膿胸 0.02%、脳梗塞・脳出血 0.02%

軽症を含めた術後有害事象：

創感染 1.1%、出血(500ml/h以上) 0.36%、肺癰(2週以上)1.5%、
乳び胸 0.76%、気管支断端瘻 0.42%、肺塞栓 0.16%、
膿胸 0.6%、肺炎 1.8%、人工呼吸(3日以上)0.5%、脳卒中 0.2%
間質性肺炎の急性増悪 0.56%、心筋梗塞 0.1%、不整脈 3.5%、

8.1.2. 転移巣に対する局所治療

本試験での転移巣に対する局所治療法は任意であり、各被験者の病態に応じて、各主治医が最適と判断するものを選択し、治療対象となる転移臓器や、選択する治療法により、予想される有害事象も異なる。放射線治療による有害事象として、浮腫、皮膚炎、脱毛などがあり、外科的切除においては、縫合不全、感染等が挙げられる。

8.1.3. 化学療法

化学療法を行う時期、期間、レジメンなどは、各被験者の病状や、PSなどの状態を踏まえた上で、最終的に判断を行う。選択されるレジメンや、用量などにより、予想される有害事象も異なるが、代表的な有害事象として、消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢等）、骨髄抑制、皮膚障害、アレルギー、脱毛、肝障害、腎障害がある。

本試験の結果は現時点で臨床上の利益・不利益を確定するものではなく、参加患者には結果は通知されない。

本人が連絡できるよう、連絡先も明記し、対応に遅滞がないようにする。

9. 研究に参加することにより生じる利益および試験期間中にかかる被験者の医療費：

本研究に参加することで、局所の根治が得られる可能性がある。

本研究で介入される治療（化学療法および局所療法）及びそれに伴い生じた有害事象に対する治療は通常の保険診療として行われ研究に参加することにより新たに生じる患者への検査および侵襲を伴わない。従って研究の実施による医療費は発生しない。これは、この試験に参加されない場合と同じである。

10. 研究の中止の条件とその対応：

万が一データ流出があった際は研究を中止し、速やかに倫理委員会に報告を行いそれまで得られた資料とデータは手順書に従って定められた期間保管後に破棄する。

研究途中で、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたときは、本研究を中止し、その旨を倫理委員会に報告する。

本研究期間中に、研究を計画より早期に終了するか、或いは中止する場合は、倫理委員会にその旨を理由と共に文書で報告する。試験担当医師は、被験者にその旨を速やかに通知し適切な医療の提供およびその他必要な措置を講じる。

11. モニタリング及び監査：

11.1 モニタリング

試験がプロトコールに従い安全に実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で定期的にモニタリングを行う。事務局に収集されるCRFの記入に基づいてモニタリングレポートを作成する。

モニタリングは、問題点をフィードバックし科学性倫理性を高めることであり、摘発を意図するものではない。研究代表者、施設責任者、事務局はモニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

11.1.1 モニタリングの時期

10 例目登録時、20 例目登録時

11.1.2 モニタリング実施者

効果・安全性評価委員会

11.1.3 モニタリングの項目

- 1) 症例集積状況
- 2) 適格性：不適格例や不適格の可能性のある症例
- 3) プロトコル治療の進捗状況、中止、終了の理由
- 4) 重篤な有害事象：効果・安全性評価委員会の審議結果
- 5) 有害事象、安全性に関する問題点

11.2 監査

データの信頼性を保証し、試験が適正に実施されたか確認する目的で監査を実施する。研究代表者および事務局は監査委員会を設置し、本試験の監査を同委員会に委託する。監査の実施に当たっては被験者の身元を明らかにする診療記録に関する秘密の保全に努める。

12. 研究実施後の研究対象者への対応：

本試験の結果は現時点で臨床上の利益・不利益を確定するものではなく、参加患者には結果は通知されない。また、得られた結果により治療方針の変更も行われぬ。

13. 試料等の保存方法及びその必要性等 ※試料には診療情報（臨床評価表など）も含む

13.1. 研究期間中及び終了後の保存の有無、必要性、保存期間、保存の方法等

保存の必要性：主要・副次評価項目についての結果を得るために診療情報を保存する。

ScreenCell 法で作成されたプレパラート、採取された血清は、帝京大学医学部外科に送付するため各施設では保存は行わない。

検体については、同意が得られれば他の研究目的での利用を可能としているため保存する。ただし検体の本プロトコル外の利用は(1)研究プロトコルが、IL01503 研究グループで承認され、かつ検体提供施設の倫理審査委員会等で承認されていること(2)生殖細胞系の遺伝子解析は行わないように制限する。

保存法：臨床情報は個人情報を匿名化し、コンピュータに入力保存する。検体は、検体管理表(登録番号、保存場所などを保存時に記載)とともに帝京大学医学部外科にて保管される。保管期間は10年間とする。保管期間を過ぎた検体は、特に理由のない限り廃棄される。保管場所のセキュリティは研究棟の入り口、常時ロックされた研究室のドア、ディープフリーザーの鍵で2重ないし3重に保護される。試料保存責任者は帝京大学医学部外科 松谷哲行とする。

保存期間：各施設の診療情報の保存は試験の終了から5年間とする。検体の帝京大学医学部外科での保存期間は10年とする。

13.2 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容及びこれに関する説明・同意の状況等

検体については、同意が得られれば他の研究目的での利用を可能としているため保存する。ただし検体の本プロトコル外の利用は(1)研究プロトコルが、IL01501 研究グループで承認され、か

つ検体提供施設の倫理審査委員会等で承認されていること(2)生殖細胞系の遺伝子解析は行わないように制限する。これらのことについては患者説明文書内に記載し担当医が責任持って説明し、同意を得る。

14. 研究資金源：

本研究は文部科学研究費 基盤研究 (B) 25293301 (研究代表者 澤端章好) を用いて行う。

主な支出は、ScreenCell 測定、miRNA の測定、通信や印刷代等の一般事務費用となる。なお、一般事務費に関しては各施設の負担となる部分がある。

15. 利益相反：

本研究に関連する企業や団体からの資金援助は受けておらず、利益関係もない。

16. 倫理委員会への経過および最終報告予定：

実施状況、倫理的配慮の状況、不利益・有害事象の発生状況などについて毎年一回の中間報告書と終了時に最終報告書を倫理委員会に提出する。

17. 研究成果の取りまとめとその扱い：

得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が出漏らないよう十分に配慮する。

成果の発表に当たっては、主たる研究においては、いずれかのプロトコール作成委員が筆頭著者とし論文を作成し、研究代表者を corresponding author とする。研究に特に関与した病理医、統計学専門家、事務局等、謝辞で対応困難な場合は共著者に加えることができる。それ以下の順位は原則としてその研究に用いた症例数の多い施設の順とし、各施設 1 名とする。この 1 名は施設代表者に限らない。

付随的後方視的検討（予後との関連等）においては、提案者および研究担当者が筆頭著者とし論文を作成することができる。

18. 添付資料一覧：

- ・研究参加者への説明文書、同意文書
- ・本研究の登録表