

研究計画書

「高齢者 I 期肺癌に対する炭素線治療症例と
定位放射線治療の臨床結果評価」

研究組織名

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

放射線医学総合研究所

臨床研究クラスター

研究責任者

氏名 軽部 雅崇

住所 千葉県稲毛区穴川 4-9-1

電話番号 043-206-3300

E-mail Address mstk117@gmail.com

作成日 2016年7月28日 初版

承認日 2016年 月 日 初版

目次

1 研究の概要.....	4
2 背景.....	6
3 スタディデザイン.....	6
4 目的と評価指標（エンドポイント）.....	6
4-1 研究の目的及び意義.....	6
4-2 評価指標（エンドポイント）.....	6
5 研究対象の選択.....	6
5-1 選択基準.....	6
5-2 除外基準.....	7
6 インフォームド・コンセント.....	7
7 登録.....	7
8 目標症例数と実施期間.....	7
8-1 目標症例数.....	7
8-2 実施期間.....	7
9 研究方法.....	7
9-1 収集内容.....	7
9-2 研究データの収集方法.....	8
9-3 データ解析.....	8
10 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便.....	8
10-1 予期される臨床上の利益.....	8
10-2 予期される危険性又は不便.....	8
11 中止基準.....	9
12 研究計画書からの逸脱.....	9
13 研究計画書等の変更.....	9
14 研究実施状況の報告.....	9
15 研究の終了、中止、中断.....	9
15-1 研究の終了.....	9
15-2 研究の中止、中断.....	9

16	倫理的事項	9
17	研究データの管理の方法	10
18	被験者の個人情報等の保護に関する措置	10
19	試料等の保存	11
20	研究計画の登録および研究結果の公表	11
21	研究組織体制	11
22	研究に係る資金源、および起こりうる利益の衝突.....	12
23	文献リスト	12

1 研究の概要

研究課題名	高齢者 I 期肺癌に対する炭素線治療症例と定位放射線治療症例の臨床結果比較
目的	本研究において、国内の高齢者に対する I 期肺癌の定位放射線治療、炭素線治療の治療成績、生存率、有害事象を統計的に解析する。これらの結果から高齢者に対する I 期肺癌の放射線治療の意義を確認し、治療適応基準、有害事象のリスクを明らかにすることを目的とする。
デザイン	本研究は後方視的調査研究であり、本研究による対象者への侵襲・介入はない。
研究対象	各施設において平成 15 年（2003 年）4 月 1 日から平成 24 年（2012 年）3 月 31 日までに治療を開始した患者を対象とする。
目標症例数	後方視的研究のため、目標症例数は定めない。
研究方法	<p>《データの収集方法》</p> <p>治療に関するデータを疾患ごとに統一された書式により登録し症例を収集する。</p> <p>《解析方法》</p> <p>患者の所見や病歴、治療情報、予後についての相関解析などを行う。</p> <p>《解析結果の共有》</p> <p>連結不可匿名化された解析結果はデータベースに集約され、山梨大学医学部附属病院に提供し、取りまとめる。集約されたデータは東京大学医学部附属病院において解析する。</p>
評価指標 （エンドポイント）	収集した情報を元に、高齢者に対する定位照射、炭素線治療の安全性と有効性を検証する。主な評価指標は生存率、原病生存率、局所制御率、有害事象とする。
研究期間	平成 28 年（2016 年）承認日～平成 30 年（2018 年）3 月 31 日
研究実施施設	山梨大学医学部附属病院（データ収集先） 東京大学医学部附属病院（データ解析） 放射線医学総合研究所（研究企画）
共同研究機関	九州大学病院 新潟県立がんセンター新潟病院 先端医療センター病院 京都大学医学部附属病院 名古屋市立大学病院 東北大学病院 弘前大学医学部附属病院

	千葉大学 広島大学 山形大学 国立がんセンター中央病院
--	--------------------------------------

2 背景

肺癌は日本人の死因の第1位を占める悪性腫瘍である。一方、早期に発見されたI期肺癌の病巣は局所に限られており局所治療で根治が可能であると考えられている。手術療法は最も確実な局所療法であるが、合併症や全身状態から手術に耐えられない者もまた存在し、殊に高齢者は個人差が大きく、単に病期だけを指標として治療法を選択することは困難な場合が多い。

I期肺癌の根治的治療として、侵襲性の小さい定位放射線治療は社会的に認知されつつあり、その期待は増大している。2016年現在、本邦ではX線による定位放射線治療や陽子線治療、放射線医学総合研究所においても炭素線を用いた1回照射法が実施され、いずれも耐術能の低下した患者に適した治療法と考えられている。

高齢者を対象として根治的放射線治療の効果及び安全性を明らかにすることは、本邦のみならず高齢化しつつある先進国にとって大きな関心事である。また、広く普及した定位放射線治療と生物学的作用が強くより局所への照射が可能な炭素線治療の比較は、放射線腫瘍学においても関心の高い事項と言えるが、その比較検討は未だ行われていない。

3 スタディデザイン

本研究は、日本全国の多施設から収集した肺定位照射症例と炭素線治療症例を対象とする。本研究は侵襲・介入を伴わない後方視的観察研究である。

4 目的と評価指標（エンドポイント）

4-1 研究の目的及び意義

本研究の目的は、国内の高齢者肺癌に対する放射線治療の症例を収集し、治療成績、治療後の有害事象などフォローアップ情報を解析することである。

高齢者に対するX線定位照射と炭素線治療の成績を比較することで有用性や有害事象の危険性の予測なども行うことができると考える。

4-2 評価指標（エンドポイント）

生存率は治療成績を評価するのに最も明快な指標の一つと考えられる。また、高齢者という集団の性質上、原病以外の死因も増えると考えられるため、原病生存率を評価指標として加える。対象疾患はI期肺癌であり、限局した比較的小さい標的であるため、局所制御率も評価指標とする。

有害事象としては主に肺、皮膚、疼痛などが考えられるが、放射線治療に関連すると考えられる症状全てを対象とする。

5 研究対象の選択

5-1 選択基準

平成15年（2003年）4月1日から平成24年（2012年）3月31日までに各共同研究

機関においてI期肺癌期肺癌において炭素線治療若しくは定位放射線治療を受けた80歳以上の症例を対象とする。

5-2 除外基準

① 患者またはその家族が本研究へのデータ提供を拒否した場合

6 インフォームド・コンセント

本研究は、侵襲および介入を伴わない観察研究であるため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」によれば「第5章. 第12. 1. (1) イ(イ)②」に該当し、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しない。研究名、研究の目的と概要、責任者の名前と連絡先、資料提供の拒否の機会があることについての記述を載せた情報公開文書を、院内またはホームページに掲示して情報公開を行う。

なお、本研究にデータを利用することについて、患者または家族から2016年11月末日までにデータ利用の拒否の申し出があった場合はデータ利用を行わないこととする。

7 登録

本研究の条件を満たし、本人または家族から研究への参加拒否の申し出のなかった患者は、本研究の対象者として登録（本研究の記録保管管理の対象）する。

8 目標症例数と実施期間

8-1 目標症例数

炭素線治療症例は放射線医学総合研究所に於いて1回照射で実施された症例の中から80歳以上の症例を抽出する。定位照射症例は協力研究機関において実施された全症例の中から80歳以上の症例を抽出する。本研究は後方視的研究のため、目標症例数は定めない。

8-2 実施期間

研究実施期間は承認年度より2年とする。

【研究実施期間】平成28年（2016年）承認日～平成30年（2018年）3月31日

【参照対象症例】平成15年（2003年）4月1日から平成24年（2012年）3月31日に炭素線治療を開始した症例

9 研究方法

9-1 収集内容

以下の項目について情報を収集するが、疾患に応じて収集項目には差異が生じる可能性がある。

① 患者基本情報（管理コード、性別、照射開始時年齢）

- ② 病歴（重複がん情報、照射歴）
- ③ 疾患情報（疾患名、併存疾患、既往歴、部位、腫瘍サイズ・体積、病巣数、浸潤）
- ④ 他の治療（手術歴、放射線治療歴、化学療法など）
- ⑤ 生活習慣（喫煙、飲酒）
- ⑥ 病期（UICC TNM 分類など）
- ⑦ 治療情報（診療区分、照射開始日、照射総線量、分割数）
- ⑧ 治療結果（放射線治療完遂度、一次効果）
- ⑨ 予後情報（生存・死亡情報、再発情報、有害事象情報、死因など）

9-2 研究データの収集方法

【対象患者】

共同研究機関において対象とする患者は、平成 15 年（2003 年）4 月 1 日から平成 24 年（2012 年）3 月 31 日までに治療を開始した患者とする。

【収集方法】

共同研究機関は、定められた登録項目（9-1）に従って、全例の臨床情報を集計する。生死の確認、再発の有無、正常組織の反応の追跡調査期間は、研究実施期間の範囲において患者の死亡が確認されるまで、あるいは住所などが不明などの理由で追跡が不可能となるまでの期間とする。

【収集期間】

平成 28 年（2016 年）7 月 1 日から平成 29 年（2017 年）3 月 31 日までを予定する。

9-3 データ解析

収集した情報を元に、高齢者 I 期肺癌に対する放射線治療の安全性と有効性を疾患ごとに解析する。主な対象は、生存率、局所制御期間、無増悪生存期間、有害事象、Quality of Life (QOL) 評価などが考えられるが、解析を行う対象項目や解析手法については、適宜疾患ごとに必要とする目的に応じて適正な手法や指標を選択する。

10 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便

10-1 予期される臨床上の利益

本研究によって得られた解析結果等は、今後の高齢者肺癌治療の安全性と有効性を広く世間に示すものであり、その成果は一般社会に還元されるものとする。

10-2 予期される危険性又は不便

本研究は侵襲性を有しない観察研究であること、および研究のために新たに人体から採取された試料を用いず、既存試料を収集・解析し、統計解析の結果のみを公表する研究であるため、本研究の実施により患者に直接の身体的・精神的危険を与える可能

性は極めて低いと考える。

11 中止基準

6項に記すように、患者または家族から2016年11月末までにデータ利用の拒否の申し出があった場合には、データ利用を中止する。

12 研究計画書からの逸脱

研究責任者または研究者は、医学系研究倫理審査委員会の審査に基づく所長の承認を得る前に研究計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。

13 研究計画書等の変更

研究計画書や患者向け情報公開資料等を変更する必要がある場合、(研)書式10「研究に関する変更申請書」を用いて所長に申請し、医学系研究倫理審査委員会の審査に基づく所長の承認が得られた後、変更または改訂をする。

14 研究実施状況の報告

研究責任者は、研究期間が1年を超える場合、1年ごとに(研)書式11「研究実施状況報告書」を用いて所長に実施状況の報告をして、医学系研究倫理審査委員会で研究継続の可否についての審査を受けなければならない。

15 研究の終了、中止、中断

15-1 研究の終了

研究終了時には、(研)書式17「研究終了(中止・中断)報告書」を所長に提出する。

15-2 研究の中止、中断

以下の事項に該当する場合、研究責任者は、研究の継続の可否を検討する。

- ① 予定期間に達する前に研究の目的が達成された場合
- ② 医学系研究倫理審査委員会からの計画等の変更指示を受け入れることができない場合
- ③ その他、研究の継続が困難と判断された場合

また、医学系研究倫理審査委員会から中止の指示があった場合は、研究を中止しなければならない。研究を中止、中断した場合は、速やかに(研)書式17「研究終了(中止・中断)報告書」を用いて所長に文書で報告する。

16 倫理的事項

(1) 研究に関する倫理指針の遵守

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働

省、2014年)に基づく国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所「人を対象とする研究に関する倫理規程」・「人を対象とする研究に関する標準業務手順書」、「ヘルシンキ宣言」(世界医師会、2013年改訂)および本研究計画書を遵守して実施する。

(2) 医学系研究倫理審査委員会

本研究の実施に際しては、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所に設置された医学系研究倫理審査委員会における承認及び所長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の場合、所長に報告し、以降の継続の可否について医学系研究倫理審査委員会の意見に基づく所長の決定に従う。

- ① 審査の対象となる資料が改訂された場合
- ② 重篤な有害事象が発生した場合
- ③ その他、放射線医学総合研究所所長が審査の必要を認めた場合

17 研究データの管理の方法

- ① 患者データは、臨床現場で収集・匿名化(個人が特定される可能性のある患者識別ID、氏名、住所などの情報は入力しない)される。
- ② 山梨大学医学部附属病院にデータを集約する際には、連結不可能匿名化したデータを提供する。
- ③ 学会発表等で使用する場合には、個人情報削除された匿名化数値データを用いる。
- ④ 本研究で得たデータは、研究計画に従って収集した後も、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所個人情報保護規程および情報セキュリティ管理規程に従い、資料の保管・管理及び利用等に関する措置を行う。研究に関するすべての記録・資料は、研究結果を再現できるよう、確実に保管する。又、各記録を保存する期間は本研究期間終了後5年間とする。
- ⑤ 研究に関するすべての記録・資料は、研究結果を再現できるよう、確実に保管し、将来の研究の貴重な資源として研究終了後も保管する。

18 被験者の個人情報等の保護に関する措置

- ① 研究責任者は、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所個人情報保護規程及び個人情報保護取扱細則に従い、資料の保管管理及び利用等に関する措置を行う。
- ② 本研究結果の公表においては、集団として連結不可能匿名化された解析結果のみを公表する。

19 試料等の保存

本研究では、患者から採取した血液、画像情報などを収集・保存することはない。

20 研究計画の登録および研究結果の公表

本研究で得られた医学上の重要な知見は、学会報告や学術雑誌等を通じて公に発表し、広く社会に還元する。研究結果の公表においては結果の正確性を保持する。

21 研究組織体制

《研究責任者》

軽部 雅崇

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
臨床研究クラスター 重粒子線治療研究部

《研究者および研究協力者》

氏名、所属および分担業務の内容は、人を対象とする研究に関する標準業務手順書 様式集 (研) 書式 2-1 「研究者・研究協力者リスト」に記載する。

《研究実施機関》

山梨大学医学部附属病院(データ集計)
東京大学医学部附属病院(データ解析)
放射線医学総合研究所(研究企画)

《共同研究機関及び責任者》

東京大学医学部附属病院 軽部雅崇、山下英臣、中川恵一
山梨大学医学部附属病院 大西洋
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 鎌田正、山本直敬、軽部雅崇
九州大学病院、九州国際重粒子線がん治療センター 塩山善之
新潟県立がんセンター新潟病院 松本康男
先端医療センター病院 高山賢二
京都大学医学部附属病院 松尾幸憲
名古屋市立大学病院 宮川聡史
東北大学病院 松下晴雄
弘前大学医学部附属病院 青木昌彦
千葉大学 宇野隆
広島大学 木村智樹
山形大学 野宮琢磨
国立がんセンター中央病院 村上直也

その他、順次研究の趣旨に同意される施設を加える可能性があり得る。

22 研究に係る資金源、および起こりうる利益の衝突

本研究に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所への運営費交付金をもって充てる。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響をおよぼすような「起こりえる利益相反」は存在しないこと、および研究の実施が患者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

23 文献リスト

1. Karube M, Yamamoto N, Nakajima M, et al. Single-Fraction Carbon-Ion Radiation Therapy for Patients 80 Years of Age and Older With Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95: 542-548.
2. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2010;116: 406-414.