

別記様式 1 - 3 (第 2 項関係)

研 究 実 施 計 画

【 観 察 研 究 用 】

1. 研究課題名：食道癌二次治療における免疫チェックポイント阻害薬の治療成績を評価する多施設共同観察研究

2. 主要評価項目

無増悪生存期間、免疫関連有害事象の発生頻度

3. 研究の概要

(1) 背景

食道癌は飲酒・喫煙を危険因子として 60～70 歳代に好発する。国内では、男女比が約 6 : 1 と男性に多く、男性の 90 人に 1 人が生涯に食道癌を発症する。年齢調整死亡率は緩徐に減少傾向にあるが、2019 年度の死亡者数は 1 万人を超え、5 年生存率は 40%に留まり治療成績の改善が求められている（国立がん研究センターがん対策情報センター）。

食道粘膜に現局した病変に対しては内視鏡治療が行われ、進行例に対しては術前化学療法に続く根治切除や根治的放射線療法が選択される。一方、切除不能進行再発食道癌に対しては、緩和的化学療法として 5FU+シスプラチンが標準治療として提案されるが、奏効率は 35%、無増悪生存期間は半年程度に留まる^{*1,2}。二次化学療法としてこれまでタキサン系抗がん剤が用いられてきたが、無増悪生存期間は 2～3 カ月であった^{*3,4}。

一方、2020 年 2 月に免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブが食道癌二次治療として国内で適応追加となった。8 月には PDL-1 陽性例 (CPS≥10%) に対する二次治療としてペムブロリズマブがそれぞれ適応追加された。それぞれの pivotal trial (ATTRACTION-3、KEYNOTE-181) において、殺細胞薬に対する全生存期間の延長が示され (ハザード比 0.77^{*5}、0.70^{*6})、日本食道学会ガイドライン委員会において、ニボルマブとペムブロリズマブはそれぞれエビデンスレベル A と B で推奨されることとなった (ペムブロリズマブは CPS≥10 の扁平上皮癌に限る)。ただし、無増悪生存期間は 1.7 か月、2.6 か月と限られており、免疫関連有害事象の発現のリスクもあり、一般診療における有効性や安全性については検討の余地があると考えられる。

*1 Eur J Cancer. 1997; 33 (8) : 1216-20. *2 Jpn J Clin Oncol. 1992; 22 (3) : 172-6.

*3 Cancer Chemother Pharmacol. 2011; 67 (6) : 1265-72. *4 Ann Oncol. 2004; 15 (6) : 955-9.

*5 Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-1517 *6 J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-4148.

(2) 目的

食道癌の一般診療における免疫チェックポイント阻害薬の治療成績を明らかとすることを本研究の目的とする。

(3) 方法

2020 年 2 月よりニボルマブを、8 月よりペムブロリズマブを食道癌の二次治療以降に使用した症例の診療データを後方視的に検討する。患者背景(年齢・性別)、生活歴・既往歴・合併症・家族歴、腫瘍因子(TNM 分類、原発巣の占拠部位、組織型・分化度、CPS、転移臓器)、治療歴(手術・放射線・化学療法歴)、ベースラインの PS、血液検査所見(血算・生化学・腫瘍マーカー)・治療成績(最良効果判定・無増悪生存期間・生存期間・免疫関連有害事象)・後治療の有無を収集する。

評価項目として、RECIST 判定による総合効果、無増悪生存期間、全生存期間、免疫関連有害事象（CTCAE Grade）について評価し、それぞれに関与する因子を探索的に検討する。

（４）予想される医学上の貢献、および本研究課題の出口

治験データとの乖離の有無を把握し、プラクティスのデータとして一般診療に活用する
また、治験の適格基準に含まれていない対象集団におけるデータも確認し、新たなクリニカル
クエスチョンについて検討を行う

4. 症例数または検体数

- ▶ 当院の症例数:20
- ▶ 研究全体の症例数:約 50 例

5. 症例数または検体数の統計学的根拠

倫理申請時点までに当院で治療を受けた症例数が約 10 例。他施設の進捗と、2 年間の登録期間で見込まれる症例数として設定した。各評価項目を検証することは想定していない。

6. 症例・検体の収集方法とインフォームド・コンセントを受ける手続き

■過去に得られた診療情報を用いる

- a. 文書により説明し、文書により同意を受ける
 - 連結可能匿名化する
 - 連結不可能匿名化する
- b. 文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成する
 - 連結可能匿名化する
 - 連結不可能匿名化する
- c. 当該臨床研究計画を登録し公開する (被験者からインフォームド・コンセントを受けない)
 - 連結可能匿名化する
 - 連結不可能匿名化する

【公開方法】： 消化器内科ホームページに公開

【公開内容】：

- 研究の意義・目的・方法
- 研究機関名・研究者名
- 保有する個人情報に関する利用目的
- 保有する個人情報の開示手続
- 保有する個人情報の問い合わせ・苦情等の連絡先

■今後得られる診療情報を用いる

- a. 文書により説明し、文書により同意を受ける
 - 連結可能匿名化する
 - 連結不可能匿名化する
- b. 文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成する

- 連結可能匿名化する
- 連結不可能匿名化する

c. ■ 当該臨床研究計画を登録し公開する (被験者からインフォームド・コンセントを受けない)

- 連結可能匿名化する
- 連結不可能匿名化する

【公開方法】： 消化器内科ホームページに公開

【公開内容】：

- 研究の意義・目的・方法
- 研究機関名・研究者名
- 保有する個人情報に関する利用目的
- 保有する個人情報の開示手続
- 保有する個人情報の問い合わせ・苦情等の連絡先

過去に採取された検体を用いる

今後得られる検体を用いる

7. 研究に参加した場合に被験者の受ける利益・不利益，危険性

1) 利益

- あり
- なし

2) 不利益

- あり
- なし

3) 危険性

- あり
- なし

8. 被験者・代諾者等

1) 被験者の種類

▷ 属性

- 傷病者（傷病名：食道癌）
- 健常者【ボランティア】（募集方法：）

▷ 年齢

- 未成年
 - 20歳未満 16歳以上 16歳未満 12歳以上 12歳未満
 - 未成年から同意を取得する
 - 未成年から同意を取得しない（理由：）

■ 成年

- 本人の意思が確認できる者
- 認知症その他の事情により本人の意思が確認できない者（傷病名等： ）

その他（ ）

2) 代諾者【代理人】

代諾者【代理人】を置く

(代諾者【代理人】を置かなければ研究が成立しない理由：)

■代諾者【代理人】を置かない

3) 代諾者【代理人】の種類

9. 保有する個人情報の開示

1) 本人への開示

■情報を原則として本人に開示する

情報を本人に開示できない

2) 代諾者【代理人】への開示

本人の情報を代諾者【代理人】に開示する

10. 研究結果の公開

(1) 公開の有無：公開の方法

■研究結果を公開する

論文発表

■学会発表

インターネット掲載

その他（ ）

研究結果を公開しない

(理由：)

(2) 個人情報等

■研究結果公開の際、被験者を特定できる個人情報等を開示しない

研究結果公開の際、被験者を特定できる個人情報等を開示する

(理由：)

被験者の同意あり

被験者の同意なし

11. 臨床研究計画の登録の有無

登録済み

国立大学附属病院長会議データベース (UMIN) (試験 ID : UMIN)

財団法人日本医薬情報センターデータベース (試験 ID :)

社団法人日本医師会データベース (試験 ID :)

その他 ()

■未登録

理由： ■観察研究のため

その他 ()

12. その他

情報提供に関する記録の作成・保管について

対応表は各施設で情報提供後10年間ないし各施設の規定に従って保管する。

提供される情報の内容は、患者背景(年齢・性別)、生活歴・既往歴・合併症・家族歴、腫瘍因子(TNM分類、組織型、CPS、転移臓器)、治療歴(手術・放射線・化学療法歴)、ベースラインのPS、血液検査所見(血算・生化学・腫瘍マーカー)・治療成績(最良効果判定・無増悪生存期間・生存期間・免疫関連有害事象)・後治療の有無である。

提供元は日立総合病院(消化器内科 浜野由花子)、土浦協同病院(消化器内科 上山俊介)および県立中央病院(腫瘍内科 菅谷明德)、提供先は当院(消化器内科 山田武史)で、提供の記録の保存として研究計画書を代用として少なくとも試験の終了後10年以上保管し、匿名化後に廃棄する。