

局所進行膵臓がんに対する初回化学療法とハイパーサーミアの併用

治療の多機関前向き登録 (JSTM-PAN01LA)

研究計画書

研究代表者

(氏名) 大栗隆行

(所属) 産業医科大学病院 放射線治療科

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

電話 093-603-1611 (内線 7133) FAX 093-692-0249

E-mail: ogurieye@med.uoeh-u.ac.jp

研究事務局

産業医科大学病院 放射線治療科

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

電話番号 : 093-603-1611 内線 8524

E-mail: j-houchi@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

2023年10月11日 (1.2版)

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
1.0	2022年7月16日	大栗 隆行	研究計画書初案
1.1	2022年10月11日	大栗 隆行	共同研究機関追加
1.2	2023年10月11日	大栗 隆行	共同研究機関追加

目次

1. 概要	4
1-1. 研究の名称	4
1-2. 研究実施体制	4
1-2-1. 研究代表者	4
1-2-2. 研究事務局	4
1-2-3. 業務委託機関	4
2. 背景	4
3. 目的	5
4. 研究方法	5
4-1. 研究デザイン	5
4-2. 研究期間	5
4-3. 研究対象者	5
4-3-1. 適格基準	5
4-3-2. 除外基準	6
4-4. 目標登録者数	6
4-5. 研究対象者のリクルート方法と登録方法	6
4-6. 調査方法	6
4-6-1. 調査項目	6
4-6-2. データ収集方法	6
5. 統計解析	7
5-1. 解析方法	7
5-2. 中間解析	7
6. 倫理的事項	7
6-1. 遵守すべき諸規則	7
6-2. 研究機関における実施許可の取得	7
7. 同意取得	7
8. 情報の管理	7
8-1. 個人情報の取扱い	7
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	8

9-1. 保管方法	8
9-2. 保管期間と廃棄の方法	8
9-3. 情報の利用.....	8
9-4. 試料・情報の提供.....	8
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	8
11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について	8
12. 研究の資金源等、利益相反等	8
13. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼	9
14. 研究に関する情報公開の方法	9
15. 収集されたデータと成果の帰属.....	9
16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について.....	9
17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等.....	9
18. 研究により得られた結果等の説明.....	9
19. モニタリング及び監査について.....	9
20. その他.....	9
20-1. 文献	9

1. 概要

1-1. 研究の名称

局所進行膵臓がんに対する初回化学療法とハイパーサーミアの併用治療の多機関前向き登録
(JSTM-PAN01LA)

1-2. 研究実施体制

- 研究代表者： 産業医科大学病院 放射線治療科 大栗隆行
- 研究事務局： 産業医科大学病院 放射線治療科
- データマネジメント責任者： 群馬大学 数理データ科学教育研究センター 浅尾高行
- 研究機関
 - ◇ 産業医科大学病院 放射線治療科 大栗隆行
 - ◇ 群馬大学 数理データ科学教育研究センター 浅尾高行
 - ◇ 筑波大学 放射線腫瘍学 櫻井英幸
 - ◇ 千葉県がんセンター 食道胃腸外科、肝胆膵外科 千葉聡
 - ◇ 京都府立医科大学 消化器内科学 石川剛
 - ◇ 弘前大学 放射線腫瘍学講座 青木昌彦
 - ◇ 愛知医科大学病院 放射線科 伊藤誠
 - ◇ 総合南東北病院 放射線治療科 高川佳明

1-2-1. 研究代表者

産業医科大学病院 放射線治療科 診療科長 診療教授 大栗隆行
〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
電話 093-603-1611 (内線 7133) FAX 093-692-0249
E-mail: ogurieye@med.uoeh-u.ac.jp

1-2-2. 研究事務局

産業医科大学病院 放射線治療科
〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
電話番号：093-603-1611 内線 8524 FAX 093-692-0249
E-mail: j-houchi@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

1-2-3. 業務委託機関

本研究のデータ集積システムは、群馬大学数理データ科学教育研究センターに委託する。厳重なデータセキュリティが確保された環境で実施する。

2. 背景

39～45℃の加温を電磁波により行う温熱療法（ハイパーサーミア）は、本邦では 1990 年より癌種によらず健康保険適応となり放射線治療や化学療法との併用による集学的治療の一環としてがん

治療に用いられている。基礎生物学研究により 39～45℃の加温は蛋白質変性や細胞内代謝の変化などにより、がんの細胞死を誘導することが示されている。温度依存性が高く 42.5 度を超すと効果が急激に高まる。加温により正常組織は血流が急激に増加し冷却される一方で、腫瘍組織は、血流増加が乏しく温度上昇しやすいことを利用している。また、放射線抵抗性のがん細胞（低酸素、低栄養、細胞周期の S 期）において温熱の抗腫瘍効果が得られやすい点が知られている。[1]

局所進行膵臓がんに対する標準治療は、化学療法や化学放射線療法が行われるものの、難治性であり治療成績の改善が望まれている。本邦では、上述のようにハイパーサーミアは健康保険適応となっており、放射線治療や化学療法の治療効果の改善が必要な主に進行がんにも日常臨床として実施されている現状にある。難治性がんである局所進行膵臓がんに対しての、化学放射線療法あるいは化学療法とハイパーサーミアの併用治療の、単施設での第 2 相前向き臨床試験や後ろ向き観察研究の報告がなされているものの、多機関の治療成績を前向きに集積したものは非常に少ない。[2-5]

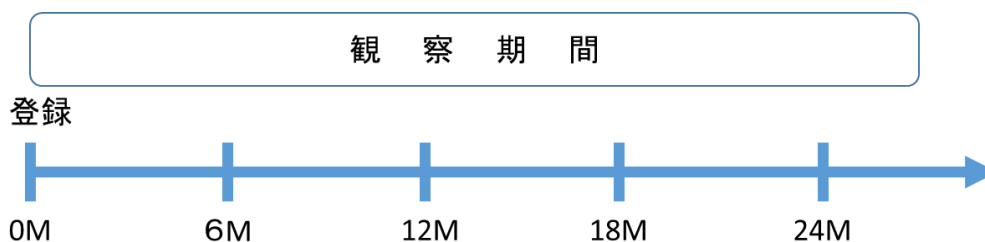
3. 目的

本研究では、局所進行膵臓がんに対する化学療法と併用されるハイパーサーミアにおいて、患者データを多機関で前向き登録し、治療効果、有害事象、加温実現性を明らかにすることである。

4. 研究方法

4-1. 研究デザイン

前向き登録研究 (非介入研究)



4-2. 研究期間

研究期間： 2022年7月 日～2025年6月30日まで (2032年3月31日まで延長予定)

登録期間： 2022年7月 日～2025年6月30日まで (2027年3月31日まで延長予定)

観察期間： 2022年7月 日～2025年6月30日まで (2030年3月31日まで延長予定)

4-3. 研究対象者

本研究に参加する病院に受診した膵臓がん患者のうち、以下の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患者を研究対象者とする。

4-3-1. 適格基準

1. 局所進行膵臓がん、遠隔転移がない。
2. 組織生検もしくは細胞診にて腺癌と診断された患者
3. 全身状態 (KPS: Karnofsky performance status) が 70 以上

4. 初回治療。ただし初回治療の化学療法開始後 2 ヶ月以内の症例は許容する。

4-3-2. 除外基準

活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）を有する場合。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内がん、粘膜内がん相当の病変、および皮膚がんは活動性の重複がんに含まない。

4-4. 目標登録者数

50 例

ハイパーサーミアの実施可能な本研究の参加機関において年間 3~5 人の目標登録者数とする。研究のためにハイパーサーミアを積極的に推奨することを行わない。50 症例を超す臨床経過に関する報告は存在せず、本研究の実施により局所進行膵癌のハイパーサーミアに関する有効性や安全性の評価に寄与することが期待される。

4-5. 研究対象者のリクルート方法と登録方法

サンプリングバイアスを軽減させるために、本研究の各参加機関の患者で対象基準を満たした者すべてを本研究の登録対象者とする。

4-6. 調査方法

4-6-1. 調査項目

年齢、性別、身長、体重、皮下脂肪厚、病期分類（TNM 分類 UICC 第 8 版）、組織型、既往・合併症、自他覚症状、Karnofsky Performance Status、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）、CRP、NLR、mGPS、治療情報（治療開始日、治療終了日、加温回数、加温電極、出力、時間、タイミングほか）、有害事象（TNM 分類 UICC 第 8 版）、併用化学療法、併用放射線治療、補助・支持療法。

全生存期間、非増悪生存期間などの各種治療評価を行う。副作用は、有害事象共通用語規準(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE version 5)を用いて粘膜炎、骨髄抑制等の副作用評価を行う。また、治療効果や副作用に関連する各種因子の解析を行う。

4-6-2. データ収集方法

データ入力は個人ごとに発行される ID とパスワードを使用して専用のホームページから日本ハイパーサーミア学会の Electronic Data Capture (EDC)システムにアクセスし、匿名化した下記データを、各施設の研究者が登録する。年齢、性別、身長、体重、皮下脂肪厚、病期分類（TNM 分類 UICC 第 8 版）、組織型、既往・合併症、自他覚症状、Karnofsky Performance Status、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）、CRP、NLR、mGPS、治療情報（治療開始日、治療終了日、加温回数、加温電極、出力、時間、タイミングほか）、有害事象（TNM 分類 UICC 第 8 版）、併用化学療法薬・併用放射線治療、補助・支持療法、再発・転移出現時期・部位、生存期間。

5. 統計解析

5-1. 解析方法

研究責任者が EDC システムにアクセスし、匿名化され集積された診療情報、放射線治療や併用療法の各種データをエクセルのデータシートに集積し、Kaplan-Meier 法により局所再発率、無病生存率や全生存率、副作用の発症率を算出する。log-rank 検定や比例ハザードモデル等により予後因子の解析を行う。

5-2. 中間解析

本研究においては中間解析を実施しない。

6. 倫理的事項

6-1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

6-2. 研究機関における実施許可の取得

本研究は、研究実施前及び研究実施期間中を通じて、産業医科大学病院臨床研究審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から一括した審査を行うものとする。研究代表者は、研究計画書、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を当該審査委員会に提出する。また、各研究責任者は、当該審査委員会の承認後に、その結果及び当該審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、各研究機関における本研究の実施について、許可を受ける。

7. 同意取得

本研究は、全国の各機関でハイパーサーミア治療を受けた局所進行膵臓がん患者を登録することを目的としており、研究対象者個人を特定する情報は収集しない。また、通常の診療で収集した情報のみを電子カルテより抽出して使用する。そのため、研究対象者及びその親権者からの個別の同意は取得しない。個別の同意取得に代わり、各研究機関内の目立つ場所、公式ホームページに、本研究の概要を掲示し、研究参加を拒否したい研究対象者及びその親権者は、その意思を伝えることで研究から辞退できることを周知する。

8. 情報の管理

8-1. 個人情報の取扱

氏名等の個人の特定が可能なデータ【対象者一覧表】と、カルテから転記したデータは、研究 ID を用いて匿名化をした上で、別々に管理する。【対象者一覧表】はインターネットに接続していない PC で管理をおこなう。個人を特定し得るすべてのデータは、研究責任者が個人情報管理者となり、厳重に管理する。対応表は各研究機関で保管し、他の機関には提供しない。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

9-1. 保管方法

得られた情報は、研究 ID を用いて匿名化された状態で電子データ化される。この電子データは、研究責任者の監督のもと、各研究機関の規定に従い保管される。

9-2. 保管期間と廃棄の方法

電子データは、「保管期間；5年」が経過した後で、復元ができないように PC から削除する。

9-3. 情報の利用

本研究で収集した情報は研究代表者により任命されたデータマネージャーが厳重に管理する。研究責任者と主要な研究分担者により構成される運営委員会が、他の共同研究者へのアクセス権限の是非及び許可期間（例：1年）を認定する。本研究へのアドオン研究（収集データの二次利用、対象者の他の研究へのリクルート）の可否についても、運営委員会にて決定される。

9-4. 試料・情報の提供

研究者は、本研究で収集した情報を提供する際には、提供に関する授受記録を作成する。研究者（提供側）は情報を提供した日から3年間、研究責任者（受領側）は当該研究の終了について報告された日から5年間、当該記録を保管する。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究参加に対する直接的な利益はない。

本研究は人体から採取された試料を使用せず、かつ介入のない前向き観察研究であるため、対象者へ危険性はないものとする。ただし、対象者への負担はないが個人情報漏洩のリスクがある。

個人情報漏洩した場合、生命保険の加入や結婚、就職などの際に社会的に不当な扱いを受ける危険性が考えられるため、研究責任者の厳重な管理の下、個人情報を匿名化し、個人が特定できないように措置をする。

11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について

本研究は、人体から採取された試料を使用せず、かつ介入のない前向き観察研究であり、対象者への危険性はないものとするが、不利益が生じた場合には、相談窓口である研究責任者及び研究分担者が、迅速に誠意をもって対応する。

本研究の利益相反については、産業医科大学利益相反委員会の承認を得ており、公正性を保っている。

12. 研究の資金源等、利益相反等

解析に用いるコンピュータなどの機材に関する費用は、産業医科大学病院放射線治療科にある既存コンピュータや機器を用いるため費用は生じない。費用が発生する場合は、大学研究費等で適切に対処する。

13. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼

本研究では、研究対象者に生じる経済的負担はない。研究対象者への謝礼の配布はおこなわない。

14. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、観察研究であり、対象者への研究結果を開示することは無い。

15. 収集されたデータと成果の帰属

本研究では、研究責任者及び共同研究者はすべて著者になる資格を持つものとする。著者順及び責任著者については、各論文の執筆もしくは解析を開始する段階で、研究責任者及び研究分担者で協議をして決定する。

16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

研究終了後、本研究で収集したデータは日本ハイパーサーミア学会の Electronic Data Capture (EDC)システムにて保管を継続する。保管されるデータを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。他研究機関の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では承認等を受けていない医薬品又は医療機器は使用しない。

18. 研究により得られた結果等の説明

本研究では、得られる結果については、研究対象者へ個別に開示はしない。

19. モニタリング及び監査について

本研究は侵襲を伴う介入研究ではないため、モニタリング及び監査の実施はおこなわない。

20. その他

20-1. 文献

1. Datta, NR,Ordonez, SG,Gaipl, US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer treatment reviews* 41, 742-753, 2015.
2. Ishikawa, T,Kokura, S,Sakamoto, N, et al. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 28, 597-604, 2012.
3. van der Horst, A,Versteijne, E,Besselink, MGH, et al. The clinical benefit of hyperthermia in

pancreatic cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 34, 969-979, 2018.

4. Ohguri, T, Imada, H, Yahara, K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine plus regional hyperthermia for locally advanced pancreatic carcinoma: initial experience. *Radiat Med* 26, 587-596, 2008.
5. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 局所進行切除不能膵癌の治療法〔L〕 A. 放射線療法 (Radiation)〔R〕 コラム4 ハイパーサーミア; 金原出版: 東京, 2019.