

大腸癌研究会
第91回大腸癌研究会

『大腸 NET に関する多施設共同後方視的観察研究』

研究実施計画書 ver. 1.2

研究代表者

第91回大腸癌研究会 当番世話人

がん・感染症センター都立駒込病院 外科 高橋慶一

2019年1月21日 初版 (ver.1.0) 作成

2019年1月31日 ver.1.1 作成

2019年2月18日 ver.1.2 作成

研究事務局およびプロトコール作成責任者

がん・感染症センター都立駒込病院 外科

山口 達郎

目 次

1.	研究の背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4 頁
2.	研究の目的と意義・・・・・・・・・・・・・・・・	4 頁
3.	研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4 頁
3-(1)	研究参加施設	
3-(2)	研究代表者	
3-(3)	事務局およびプロトコール作成責任者	
4.	研究デザイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6 頁
4-(1)	計画されている研究デザイン	
4-(2)	研究期間	
4-(3)	対象症例	
4-(4)	登録参加予定施設	
4-(5)	主たる調査項目	
4-(6)	集積データ内容	
4-(7)	データの収集	
4-(8)	データの解析	
5.	本研究の対象となる患者に予想される利益と不利益・・・・・・・・	7 頁
6.	倫理的事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7 頁
6-(1)	インフォームド・コンセント	
6-(2)	個人情報の保護と患者識別	
6-(3)	研究実施計画書の承認および変更	
7.	二次利用・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9 頁
8.	研究結果の公表・・・・・・・・・・・・・・・・	9 頁

大腸 NET に関する後方視的観察研究

9.	知的財産権・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9頁
10.	研究機関の長への報告・・・・・・・・・・	10頁
11.	研究資金と利益相反・・・・・・・・・・	10頁
12.	参考論文・・・・・・・・・・・・・・・・・・	10頁

別添目次

別添 1. 集積データ項目.doc

別添 2. CRF ファイル.xlsx

別添 3. HP 公開用.docx

別添 4. オプトアウト用文書.docx

1. 研究の背景

神経内分泌腫瘍（NET）は、内分泌細胞に由来する腫瘍で、全身に分布するため、腫瘍も全身の臓器に発生する。このうち、消化器に発生するものが約 60%、肺や気管支に発生するものが約 30%を占める。消化器のなかでは特に膵臓、直腸に発生するものが最も多い。消化管 NET については、1907 年に Oberndorfer らにより Carcinoid と命名されたが、2000 年の WHO 分類では、高分化型内分泌腫瘍・癌、低分化型内分泌癌に分類された。さらに、2010 年の改訂により、内分泌腫瘍は、膵・消化管腫瘍として Neuroendocrine Neoplasms (NEN) と総称されるようになり、神経内分泌腫瘍 (NET) と神経内分泌癌 (NEC) に分類された。この分類により、大腸 NET は NET G1 と NET G2 に分類された¹⁾。この分類では Ki-67 指数や核分裂像数という腫瘍増殖能から分類されている。一方、大腸癌研究会では細胞所見と細胞異型度を指標とし、カルチノイド腫瘍の組織診断名を採用しており WHO 分類とは立場が異なる。WHO 分類による細胞増殖能からの分類が消化管カルチノイドにも適応されるかどうかは決まっていない。WHO 分類が治療方針の決定に必ずしも寄与しているとは限らない可能性がある。内視鏡治療や外科治療の適応についてガイドライン等で定められている²⁾が、絶対的適応についてのエビデンスが十分とは言えず、例えば腫瘍径が 11～19mm の病変については内視鏡治療をすべきか外科治療をすべきかについてのコンセンサスが得られていない^{3)～7)}。また大腸 NET に対する術後補助化学療法や遠隔転移や再発例に対する治療方法⁷⁾についても明確なガイドラインはない。

このように大腸 NET の臨床における取り扱いにおいて、解明すべき点が多数あるのが現状であるが、大腸 NET は比較的稀な疾患であり、その本態解明において単一施設では限界があり、多施設共同研究が不可欠である。そこで、第 91 回大腸癌研究会の本研究では WHO 分類の NET 分類を研究対象として設定し、大腸癌研究会会員施設で経験した大腸 NET 症例を集積し、統計学的解析を行う。

2. 研究の目的と意義

本研究では、大腸癌研究会会員施設における大腸 NET の症例を集計し、その分析結果に基づき、本邦における大腸 NET の臨床像や治療内容の実情・問題点を明らかにすることを目的とする。

本研究には今後の「大腸癌治療ガイドライン」改訂の重要な資料となることが期待される。

3. 研究組織

本研究は、第 91 回大腸癌研究会における多施設共同後方視的観察研究として、以下の研究組織により構成する。

3-(1) 研究参加施設

大腸癌研究会会員施設

3-(2) 研究代表者

第 91 回大腸癌研究会当番世話人

がん・感染症センター都立駒込病院 外科 高橋慶一

連絡先

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

TEL: 03-3823-2101 FAX: 03-3823-5433

E-mail: keiichi@cick.jp

3-(3) 研究事務局およびプロトコール作成責任者

がん・感染症センター都立駒込病院 外科 山口達郎

連絡先

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

TEL: 03-3823-2101 FAX: 03-3823-5433

E-mail : tatsuro@yamaguchi.email.ne.jp

4. 研究デザイン

4-(1) 計画されている研究デザイン

本研究は大腸癌研究会会員施設において治療された大腸 NET 症例の情報を集積し分析する後方視的な多施設共同研究である。新たな研究材料は用いない。また、登録症例の追跡調査は行わない。

4-(2) 研究期間

本プロジェクトの研究期間は倫理審査委員会の承認後より 2020 年 12 月 31 日までとする。

大腸癌研究会倫理審査委員会承認後に調査を開始し、2019 年 6 月末日までにデータの集積を完了し、第 91 回大腸癌研究会（2019 年 7 月 5 日）において集積結果を報告する。解析結果は 2019 年 12 月末日までを目標に論文を予定する。

4-(3) 対象症例

2011 年から 2015 年までに参加施設において、大腸 NET と診断された症例。

大腸癌研究会ホームページ上への開示および各施設における倫理規定に則った研究内容の開示手順を遂行するが、これらにより研究への参加を希望しない旨の申し出があった症例は研究対象から除外する。

4-(4) 登録参加予定施設

大腸癌研究会会員施設

4-(5) 主たる調査解析項目

- ① 臨床病理学的特徴
- ② 手術
- ③ 再発形式
- ④ 化学療法
- ⑤ 予後

4-(6) 集積データ内容

本研究において集積するデータを別添 1. 『集積データ項目』に記す。

大腸 NET に関する後方視的観察研究

4-(7) データの収集

- ① 研究事務局が作成した症例報告書（CRF）を各施設に配布（別添 2.『CRF ファイル.xlsx』参照）。
- ② 各施設において、登録症例の入力を行う。
- ③ CRF 記載後、これを研究事務局に送付する。

4-(8) データの解析

- ① 各施設より収集したデータは、研究事務局においてひとつにまとめられる。
- ② 統計学的手法を用いて、4-(5)に示す項目について解析を行う。

5. 本研究の対象となる患者に予想される利益と不利益

本研究は、一般の臨床現場で観察・記録されているデータを収集し、後方視的に解析するものであるため、患者にとっての直接的な利益、不利益は生じない。プライバシー侵害や情報漏洩による不利益に対しては、各施設の個人情報管理者、研究事務局、および運営委員会施設による個人情報の徹底管理により情報の漏洩を防止するが、このために 6-(2)（個人情報の保護と患者識別）に記載する具体策を講じる。本研究では、個人の特定可能な情報は、各施設における個人情報管理者により削除され、更に、事務局において連結不能匿名化が行われるため、本研究の事務局は個人情報を管理しない。万一の漏洩時の責任は大腸癌研究会が負う。

6. 倫理的事項

本研究は『ヘルシンキ宣言(2013 年;フォルタレザ改訂版)』および我が国の『個人情報の保護に関する法律（以下、個人情報保護法）』等を踏まえた上で、『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）』を遵守する。

本研究は、研究実施の旨を記載した文書（別添 3.『HP 公開用』）大腸癌研究会ホームページ上への開示および各施設における倫理規定に則った研究内容の開示手順を遂行した上で、オプトアウトの機会を設ける（別添 4.『オプトアウト用文書』）。

6-(1) インフォームド・コンセント

大腸 NET に関する後方視的観察研究

本研究は、既存の情報のみを用いる観察研究である。本研究のインフォームド・コンセントに関して、文部科学省および厚生労働省により作成された『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）』および『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（平成 29 年 5 月 29 日一部改訂）』によれば、研究実施に関する情報公開を行うことにより、＜インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則＞の全ての項目を満たし、研究対象者からのインフォームド・コンセントを要しない。

本研究の内容は大腸癌研究会ホームページ上で公示するとともに（別添 3. 『研究内容公開のための大腸癌研究会 HP 掲載文書』）、各研究参加施設の倫理規定に基づき研究内容の公開を行い（別添 4. 『研究内容公開のための大腸癌研究会オプトアウト用文書』）、患者およびその関係者からの問い合わせ先についても示す。

6-(2) 個人情報の保護と患者識別

すべての研究者や本研究に携わる者には、データ取扱い者としての守秘義務があり、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが原則である。患者名など、直接患者を識別できる情報が、外部に知らされることがないように、6-(2)-A～C の具体的な手段を講じる。各施設の個人情報管理者、研究事務局の情報管理に関して、本研究で得られた個人情報は全て施錠可能な場所において管理し、電子データ情報に関してはパスワード下に厳重に管理する。

統合データの保管期間は研究終了後 5 年とし、がん・感染症センター都立駒込病院外科で保管する。データの破棄に関して、電子媒体のデータファイルは確実に消去する。データの保存と破棄は、症例登録施設のデータは個人情報管理者、研究事務局のデータは研究代表者の責任のもと行う。

6-(2)-A. 症例登録施設での情報管理

症例登録施設では、事務局より配布された CRF ファイルに、患者の個人情報を除いてデータ入力を行う。したがって、当該施設の個人情報管理者以外、個人識別は行えない。

6-(2)-B. 症例登録施設と情報集計施設との通信時における情報管理

6-(2)-A の要領で作成された症例登録施設におけるデータファイルは、電子媒体の登録フォームに入力し、事務局(がん・感染症センター都立駒込病院外科)へ送付する。

送付先：〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

がん・感染症センター 都立駒込病院外科

山口達郎

TEL: 03-3823-2101 FAX: 03-3823-5433

E-mail: tatsuro@yamaguchi.email.ne.jp

6-(2)-C. 事務局における情報管理

症例登録施設にて匿名化された情報は事務局に集積し管理が行われる。

個人の特定が不可能な情報にあるが、情報漏洩への対策を強化するため、電子媒体のデータ情報はがん・感染症センター都立駒込病院外科の研究事務局内で施錠可能な場所にあるコンピュータ上において、パスワード下に管理する。

6-(3) 研究実施計画書の承認および変更

本研究は、研究実施計画書が大腸癌研究会倫理委員会および各研究参加施設の倫理審査委員会での審査を受け、承認を得た後に実施される。また、研究開始後、研究実施計画書の変更が必要になった時、研究を一時中止する。変更後の研究実施計画書を検討し、大腸癌研究会倫理委員会および各研究参加施設の倫理審査委員会の承認を得た後、研究を再開する。

7. 二次利用

集積データに関して、本研究参加施設の研究者は大腸 NET の本態、臨床的特徴を明らかにするため、二次利用することができる。その場合は、各施設に対応表が残っている場合は再度研究計画書を作成し、各施設の倫理審査委員会等に諮る。対応表を破棄している場合は、大腸癌研究会の倫理審査委員会に研究計画書を提出する。

8. 研究結果の公表

本研究により得られた結果は大腸癌研究会および論文にて公表する。解析の時点で個人情報集積データより消去されているため、学会・論文発表の際に個人情報にふれる可能性はないと考えられるが、特定できないよう十分な配慮を行う。

本研究のデータおよび研究成果は大腸癌研究会に帰属する。

9. 知的財産権

本研究で得られる全ての研究成果の知的財産権は大腸癌研究会に帰属する。

10. 研究機関の長への報告

研究の途中経過については一年毎に、また研究終了時にはその旨について各参加施設の所属機関の長へ報告する。

11. 研究資金と利益相反

研究に関する経費は、大腸癌研究会の資金により賄う。本研究は、特定の企業からの資金提供は受けず、利害の衝突は発生しない。経費の内訳は、プロトコール作成支援、データ収集およびデータマネージメント、統計解析、総括報告にかかる諸費用となり、患者本人や各施設担当者に謝礼等の支払は行わない。また各研究施設の研究者の利益相反に関しては、各施設で管理する。

12. 参考文献

- 1) Klimstra DS, Anold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, editors. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC; 2010. p.174-7.
- 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）「膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 2015 年【第 1 版】」. 金原出版, 東京, 2015. p. 12
- 3) de Mestier L, Brixi H, Gincul R, et al. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. Endoscopy. 2013; 45: 1039-1046.
- 4) 斉藤祐輔, 岩下明徳, 飯田三雄. 大腸カルチノイド腫瘍の全国集計. 胃と腸 2005 ; 40 : 200-213
- 5) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. Gut. 2007; 56: 863-868.
- 6) Shields CJ, Tiet E, Winter DC, International Rectal Carcinoid Study Group. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. Ann Surg. 2010; 252: 750-755.
- 7) Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al. NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw.

大腸 NET に関する後方視的観察研究

2009; 7: 712-747