

研究課題名

進行再発肺腺癌における TTF-1 発現と 免疫化学療法の効果に関する検討

(臨床試験登録番号:)

研究代表者
氏名:立原 素子 所属:神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 TEL:078-382-5660 FAX:078-382-5661 E-mail: mt0318@med.kobe-u.ac.jp

研究事務局
事務局名:神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 担当者名:山田潤 事務局住所:神戸市中央区楠町 7-5-1 TEL:078-382-5660 FAX:078-382-5661 E-mail: jyamada@med.kobe-u.ac.jp

版数:第 1.1 版

作成日:2022 年 3 月 22 日

機密保持のお願い

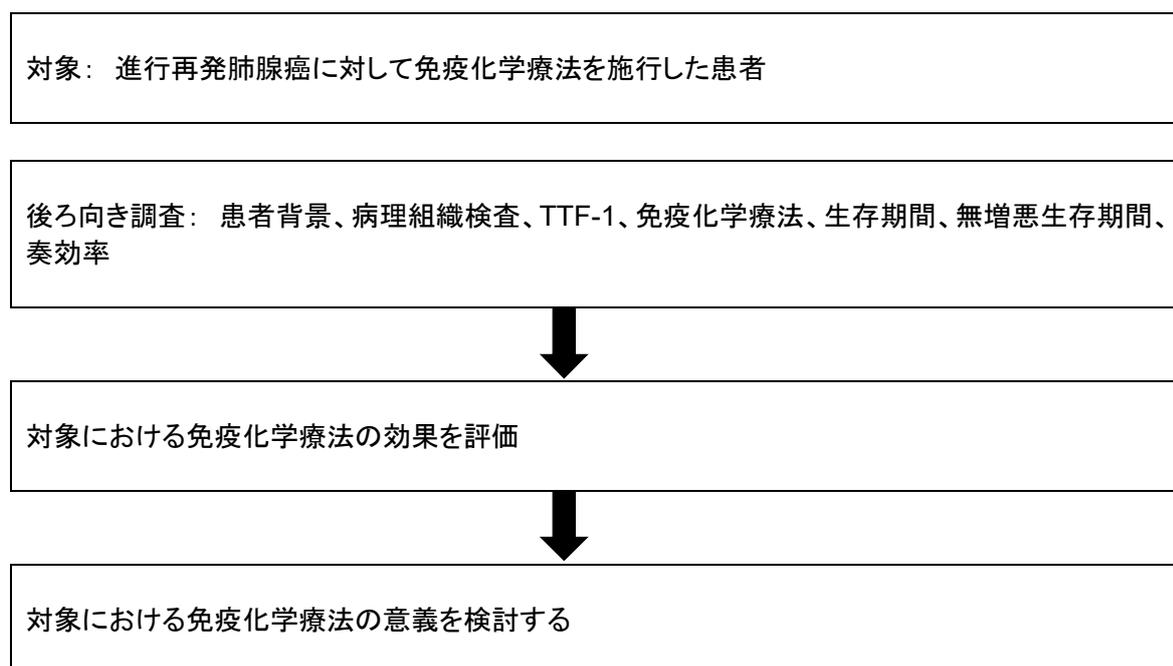
本研究実施計画書に記載の情報は、神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科もしくは神戸大学大学院 医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 所有の機密情報であり、本臨床研究の関係者(研究責任者及び研究分担者並びにその指名者、倫理審査委員会等)に、本研究に関連する目的に限定して提供しています。本文書の提供を受けた者は、本研究に参加する被験者の同意を取得するために必要な場合を除き、研究代表者の事前の同意を得ずに第三者に開示することはできません。本文書は、倫理審査委員会等が内容を審査し、研究を実施する目的以外には使用できません。

目次

I. 概要	3
1. 研究の背景	4
2. 研究の目的	4
3. 研究の方法	4
3.1 研究のデザインと概要	4
3.2 研究対象者の選定方針	5
3.3 観察の対象となる治療方法	5
3.4 観察および検査項目とその実施方法	5
3.5 予定する研究対象者数	5
3.6 対象者数の設定根拠	5
3.7 アウトカム評価	6
3.8 アウトカムや本研究で用いる規準・定義	6
3.9 統計解析方法	7
3.10 倫理審査委員会への付議	8
3.11 研究実施期間	9
3.12 他機関への試料・情報の提供	9
4. インフォームド・コンセントを受ける手続き	9
5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法	10
6. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスクと利益、負担及びリスクを最小化する対策	11
6.1 研究対象者に生じる負担	11
6.2 予測されるリスク	12
6.3 予測される利益	12
6.4 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	12
7. 試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法	12
8. 研究機関の長への報告内容及び方法	12
9. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況	12
10. 研究計画の登録	13
11. 研究成果の帰属と結果の公表	13
12. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性	13
13. 研究組織	13
13.1 研究機関	13
13.2 研究協力機関	14
13.3 既存試料・情報の提供のみを行う機関	14
13.4 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法	14
13.5 委託業務内容及び委託先の監督方法	14
14. 参考資料・文献リスト	14

1. 概要

i. シェーマ



ii. 目的

進行再発肺腺癌において TTF-1 の発現が免疫化学療法（免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用療法）の治療効果予測因子となるか検討する。

iii. 対象

進行再発肺腺癌に対して免疫化学療法を施行した患者

iv. 方法

診療録から後ろ向きに情報を収集する。

v. 研究期間

研究機関の長による研究実施許可日 ～ 2023 年 4 月 30 日

1. 研究の背景

進行再発非小細胞肺癌の治療方針にあたって、扁平上皮癌と非扁平上皮癌とでは検索するバイオマーカーは異なり、細胞障害性抗癌剤及び免疫チェックポイント阻害薬は組織型により使用する薬剤が異なる。そのため組織型は進行再発非小細胞肺癌の治療方針の決定に重要である。組織診断において Haematoxylin-Eosin (HE) 染色による病理形態学的診断では困難、あるいは低分化な非小細胞肺癌の場合は免疫染色を行うことが推奨される⁽¹⁾。Thyroid transcription factor-1 (TTF-1)は甲状腺や肺、脳で認められる蛋白であり⁽²⁾、肺においては遺伝子転写を促進すると考えられている⁽³⁾。免疫染色において肺腺癌のマーカーとして TTF-1 の有用性が報告されており、陽性率として 62.5-76%⁽¹⁾⁽⁴⁻⁶⁾である。組織像に関しては lepidic パターンや微少浸潤性、腺房型や乳頭型や微小乳頭型の多くで TTF-1 は陽性だった⁽⁶⁻⁷⁾が粘液性では少なかった⁽⁸⁾。TTF-1 は予後因子としての有用性も報告⁽⁹⁻¹¹⁾されており、特にペメトレキセド(PEM)使用例で良好だったとの報告⁽¹²⁾がある。一方で細胞障害性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法(免疫化学療法)において TTF-1 の予後因子としての有用性に関する報告は多くない。今回、進行再発肺腺癌に対する免疫化学療法の治療効果と TTF-1 との関連を検討する。

2. 研究の目的

2.1 主要目的

進行再発肺腺癌に対して免疫化学療法を施行した患者において、TTF-1 が無増悪生存期間(Progression free-survival:PFS)の予測因子となるかを評価することを主たる目的とする。

2.2 副次目的

- ・HE 染色で肺腺癌と診断がついた形態学的肺腺癌と TTF-1 で診断がついた非小細胞肺癌(NSCLC) favor adenocarcinoma の全生存期間(Overall survival:OS)、奏効率(ORR)、PFS を比較する。
- ・形態学的肺腺癌において、TTF-1 陽性と陰性における治療効果を比較する。
- ・PD-L1 発現毎の治療効果を比較する。
- ・PD-L1 発現毎の TTF-1 陽性と陰性における治療効果を比較する。
- ・病理組織像毎の TTF-1 陽性率を比較する。

2.3 探索的目的

該当なし。

3. 研究の方法

3.1 研究のデザインと概要

後ろ向きコホート研究

■神戸大学

■神戸大学医学部附属病院、□神戸大学大学院医学研究科、□ICCRC、□その他()

■多機関共同

社会医療法人製鉄記念広島病院、兵庫県立病院淡路医療センター、兵庫県立丹波医療センター、公益財団法人甲南会甲南医療センター、社会医療法人愛仁会高槻病院、社会医療法人愛仁会明石医療センター

既存情報の利用

■ 既存試料・情報の利用

既存情報の他機関への提供（国内、海外）

既存試料・情報の他機関への提供（国内、海外）

既存情報の他機関からの取得

■ 既存試料・情報の他機関からの取得

3.2 研究対象者の選定方針

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない患者を対象とする。

3.2.1 選択基準

- ① 組織診にて肺腺癌と診断された患者
- ② 進行再発肺腺癌に対して免疫化学療法を施行した患者
- ③ 診療内容と予後の情報が診療録から取得出来る患者
- ④ 20歳以上の患者

3.2.2 除外基準

- 1 公開された情報から本研究に対して不参加の申し出があった患者
- 2 その他研究責任者が不適格と判断した患者

3.3 観察の対象となる治療方法

2019年1月1日から2021年8月31日にかけて対象となる進行再発肺腺癌に対して免疫化学療法を1コース以上施行した患者について調査する。

3.4 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、既存の情報を取得する。共同研究機関の場合は既存の情報を取得するとともに病理組織標本プレパラート4枚（HE染色プレパラート1枚及び未染色プレパラート3枚、または未染色プレパラート4枚）、または病理組織標本ブロックを神戸大学医学部附属病院に送付し、神戸大学医学部附属病院でTTF-1の染色を行う。病理組織標本は当神戸大学医学部附属病院でプレパラート作成後に残余を共同研究機関に返却する。

- 1) 患者基本情報：年齢、性別、Performance Status;PS、過去の化学療法レジメン
- 2) 病理組織像、組織型、TTF-1、PD-L1、遺伝子変異（EGFR,ALK,ROS1）
- 3) 免疫化学療法レジメン、化学療法コース数、最良効果、全生存期間（Overall survival: OS）、無増悪生存期間（Progression free-survival: PFS）

3.5 予定する研究対象者数

100例

3.6 対象者数の設定根拠

本研究の主要な目的は、進行再発肺腺癌に対して免疫化学療法を施行した患者を後ろ向きに調査し、将来実施される研究の基礎情報を経時的に収集することである。この収集されたデータは要約され、平均的な経時推移を把握するために活用する。本研究では、2019年1月1日から2021年8月31日までに神戸大学医学部附属病院および共同研究機関にて免疫化学療法が施行されたすべての患者を対象とする。全症例が調査対象者であるため統計的推測に基づいた対象者数の設定は行わない。参考までに、当院で2019年1月1日から2021年6月30日までの27症例(TTF-1陽性が19例、陰性が8例)を2021年10月30日までを追跡期間として検討した。それぞれの9ヶ月無増悪生存割合はTTF-1陽性例が49.1%、陰性例が25.0%だった。サンプルサイズを片側検定、 α エラーを0.05、検出力を0.8として検討したところ必要症例数は68例だった。予定研究対象者数は68例を上回っており、検討を行うのに妥当と考える。

3.7 アウトカム評価

3.7.1 アウトカム

3.7.1.1 主要アウトカム

TTF-1陽性例と陰性例の無増悪生存期間 (Progression free-survival;PFS)

3.7.1.2 副次アウトカム

全症例の奏効率(ORR)、PFS、全生存期間(OS)

TTF-1陽性例と陰性例のORR、OS

形態学的肺腺癌のTTF-1陽性例、陰性例でのNSCLC favor adenocarcinomaのORR、PFS、OS

TTF-1陽性例と陰性例で免疫化学療法のレジメン毎のORR、PFS、OS

PD-L1発現毎のORR、PFS、OS

PD-L1発現毎のTTF-1陽性例と陰性例のORR、PFS、OS

病理組織像毎のTTF-1陽性率、TTF-1陽性例と陰性例のORR、PFS、OS

3.7.2 曝露もしくは予測因子

TTF-1(陽性/陰性)

3.7.3 交絡因子

該当なし

3.8 アウトカムや本研究で用いる規準・定義

3.8.1 TTF-1 陽性

未染色の病理組織標本プレパラートでTTF-1の免疫染色を行い、TTF-1がびまん性に染色されたものを陽性とする。

3.8.2 ECOG PS

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

3.8.3 特定イベント発生までの定義

全生存期間 Overall survival OS

免疫化学療法開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

無増悪生存期間 Progression-free survival PFS

免疫化学療法開始日を起算日とし、増悪確認日までの期間。

- ・無増悪例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・無増悪のまま、原病とは異なる原因で死亡した場合は、死亡日をもってイベントとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で無増悪が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

3.8.4 奏効率 Objective Response Rate ORR

最良効果が完全奏効 Complete Response (CR)または部分奏効 Partial Responses (PR)だったものの割合。

3.9 統計解析方法

3.9.1 解析対象集団

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、登録されたすべての研究対象者を対象とする。

3.9.2 研究対象者背景の解析

患者背景について、カテゴリ変数については頻度表を作成し、連続変数については要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を算出する。

3.9.3 主要アウトカムに対する解析

TTF-1 陽性例と陰性例の免疫化学療法の PFS を算出し、帰無仮説を「TTF-1 陽性例と陰性例とで PFS に差がない」としたログランクの検定を用いて群間比較を行う。有意水準片側 5%で実施する

3.9.4 副次アウトカムに対する解析

- ・TTF-1 陽性例と陰性例の ORR
- ・TTF-1 陽性例と陰性例の OS
- ・形態学的肺腺癌の TTF-1 陽性例、陰性例と NSCLC favor adenocarcinoma の ORR、PFS、OS
- ・TTF-1 陽性例と陰性例で免疫化学療法のレジメン毎の ORR、PFS、OS
- ・PD-L1 発現毎の ORR、PFS、OS
- ・PD-L1 発現毎の TTF-1 陽性例と陰性例の ORR、PFS、OS
- ・病理組織像毎の TTF-1 陽性率、陽性例と陰性例の ORR、PFS、OS

TTF-1 陽性群と陰性群、形態学的肺腺癌の TTF-1 陽性群と陰性群と NSCLC favor adenocarcinoma 群、化学療法レジメン毎の TTF-1 陽性群と陰性群、病理組織像毎の TTF-1 陽性群と陰性群、PD-L1 発現毎の TTF-1 陽性群と陰性群における各項目の平均値または中央値と群間差、およびその 95%信頼区間を算出する。帰無仮説を「TTF-1 陽性例と陰性例、形態学的肺腺癌の TTF-1 陽性例と陰性例と NSCLC favor adenocarcinoma、とで各項目に差がない」とした 2 群間の検定を有意水準両側 5%で実施する。連続変数

に対しては t 検定または Mann Whitney U 検定、名義変数に対してはカイニ乗検定または必要に応じて Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行う。PFS, OS に関しては Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存期間を推定し、中央値及びその 95%信頼区間を算出し、群間のログランク検定を行う。

3.9.5 その他の解析

なし

3.10 倫理審査委員会への付議

3.10.1 研究開始時の承認と研究機関の長の許可

研究代表者は、研究の実施の適否について、原則として一括した倫理審査委員会に諮る。これに先立ち、関係する研究機関の研究責任者等と事前に調整し、審査依頼の手続きを行う。ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、共同研究機関と一括した倫理審査委員会の審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

倫理審査委員会に研究の実施の意見を聴いた後に、研究責任者はその結果及び一括した倫理審査委員会に提出した書類、研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受ける。ただし、一括した倫理審査委員会の審査を受けず個別の倫理審査委員会の意見を聴く場合には、当該研究機関における研究の実施の許可、個別の倫理審査委員会における審査結果及び当該研究の進捗に関する状況等の情報について、一括した倫理審査委員会へも提供する。

研究協力機関や既存試料・情報の提供のみを行う機関は、情報の提供に先立ち、施設の長への届出を行う(様式は別添資料を参照)。所属機関の長の判断で、機関内の倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合は、その倫理委員会の承認を得たのちに実施する。

研究開始に先立ち、以下の対応を行う

●機関の倫理審査委員会の審査を受ける必要がないと判断された場合、

1. 情報公開文書を当該機関の状況に応じて修正のうえ、対象者へ通知、公開する。
2. 「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書(届出の書式は施設の書式でも可)」を所属機関の長に提出し、届出を行う。
3. 「所属機関の長の押印済の「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」の写しを研究事務局宛に送付する。

●機関の倫理審査委員会の審査を受けた場合、

当該機関の長の許可通知書の写しを研究事務局宛に送付する。

3.10.2 研究の変更

研究実施計画書等の内容変更の必要が生じた際には、研究代表者は速やかに変更する。倫理審査委員会に研究実施計画書等の変更の意見を聴くこと、その後の研究機関の長の実施許可については、3.10.1 項と同様の手順で行う。

3.10.3 研究の終了

研究を終了・中止した際には、研究代表者は一括した倫理審査委員会及び当該研究機関の長にその概要を遅滞なく報告する。一括した倫理審査委員会の審査を受けず個別の倫理審査委員会の意見を聴いた研究機関の研究責任者は、個別の倫理審査委員会、研究機関の長が求める書類を提出する。

3.11 研究実施期間

研究機関の長による研究実施許可日～2023年4月30日

3.12 他機関への試料・情報の提供

本研究では、参加機関で採取された組織の残余(プレパラート4枚または病理組織ブロック)を、神戸大学医学部附属病院呼吸器内科へ送付、ブロックの場合はプレパラート4枚作製した後にHE染色及び免疫染色(TTF-1)を行う。

(測定項目と測定先)

HEでの組織形態診断およびTTF-1染色性

神戸大学医学部附属病院病理診断科

本研究においては、本計画書及び「表 情報の提供に関する事項」をもって、情報の提供に関する記録の代用とする。また、本研究では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸大学医学部附属病院呼吸器内科に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各実施医療機関の求めに応じて、記録の確認をできる体制を構築する。

表 情報の提供に関する事項

提供先の研究機関の名称(研究代表機関)	神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科
提供先の研究機関の研究責任者の氏名 (研究代表者)	立原 素子
提供元の研究機関の研究責任者の氏名	「13.1 研究機関」の提供元の研究機関を参照
情報の項目	「3.4 観察および検査項目とその実施方法」
情報取得の経緯	各実施医療機関で診療の過程で取得
情報の提供方法	メール、郵送で提供
研究対象者の同意の取得状況	オプトアウト

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は既存情報を神戸大学で利用及び他機関から取得する観察研究であるため、個々の研究対象者全てに対し文書による同意を求めることはしないが、オプトイン可能な研究対象者には情報公開文書を提供し、それを用いて解り易く説明を行い、口頭同意を取得しその記録をカルテに記載する。

更に、本研究に関する情報公開を適切に行い、研究対象者が本研究への登録を拒否する機会を設ける。本研究における拒否する機会として郵送、電話にて対応する。

公開する内容

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法(他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲

- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

5.1 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究責任者または研究分担者は、プライバシーの侵害に対する研究対象者の権利保護の原則を遵守する。また、関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。本研究では、研究対象者識別番号リストにより本研究データベース及び研究関連文書と研究対象者の原データを関連付ける。研究対象者の特定及び研究対象者識別番号リストの正確性確認のため、すべての適用される法令及び規則の範囲内で、性別、生年月日等の限定的な研究対象者の情報を用いることができる。

研究責任者または研究分担者は、データ管理を行う際、特定の個人を識別しうる記述等（氏名、イニシャル、住所、電話番号、カルテ番号等）を削除し、匿名化を行う。症例登録及び症例報告書等の作成の際には、研究対象者識別番号を用いる。なお、匿名化する際の研究対象者識別番号リストは、研究責任者が「7. 試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法」に従い保管・管理する。研究対象者識別番号リストについて、外部への提供は行わない。

研究責任者等が研究で得られた情報を公表する際には、研究対象者が特定できないよう十分に配慮する。

5.1.1 研究対象者識別番号の作成と管理

神戸大学および共同研究機関の研究責任者は、研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。各共同研究機関の研究責任者は各機関の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

研究に関連するすべての報告及び連絡は、研究対象者を匿名化した研究対象者識別番号で特定する。

神戸大学の研究責任者および既存試料・情報の提供のみを行う機関の担当者は、研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。各既存試料・情報の提供のみを行う機関の担当者は各施設の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

研究に関連するすべての報告及び連絡は、研究対象者を匿名化した研究対象者識別番号で特定する。

5.1.2 症例報告書またはデータシートの作成

研究責任者または研究分担者は以下の手順で症例報告書（CRF）またはデータシートを作成する。

研究対象者が適格基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、研究対象者識別番号リストを作成する。電子の CRF に研究対象者の診療情報記録から必要事項をすべて入力する。

原資料（診療情報記録）と CRF に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。

CRF に基づいて、あるいは直接入力により、情報を一元化した電子のデータシートを作成する。

CRF またはデータシートを印刷し、入力ミス（診療情報記録との整合性）や未入力箇所がないかを確認する。

研究責任者は、作成された CRF またはデータシートを点検、確認した上で作成日を記入のうえ署名を行う。

5.1.3 症例報告書またはデータシートの回収

5.1.3.1 症例報告書またはデータシートの印刷物

研究事務局に送付された署名済みの CRF またはデータシートを原本とし、これを保管する。

5.1.3.2 症例報告書またはデータシートの電子ファイル

研究責任者あるいは研究分担者は、署名された CRF またはデータシートと同じ内容が入力された電子ファイルを研究事務局にメール等で提供する。

5.1.4 疑義照会および修正

研究事務局は CRF またはデータシートを受領後速やかに確認し、必要な場合は CRF またはデータシートの内容について研究責任者または研究分担者に問い合わせる。

研究事務局へ提出後、CRF またはデータシートを修正する場合、研究責任者は CRF またはデータシートの修正の記録を残す。

CRF の修正に関する研究機関の長への報告や改訂申請の要否は、共同研究機関の規定に従う。

5.1.5 データ固定

研究事務局は、データの疑義照会ならびに修正を行い、不明な点が確認できた時点で、該当する症例のデータを固定する。

5.2 データ解析

研究事務局では提出された CRF の電子ファイルから、必要な解析を行う。

5.3 匿名化の方法

研究対象者の意思を確認する目的で、情報公開を行い、拒否機会を設ける。この際に、拒否した研究参加者の試料・情報を特定できるようにするため、特定の個人を識別することができる状態で管理する。

5.4 研究により得られた結果等の説明

本研究にて評価、解析により、何らかの成果が得られたとしても、これは探索的あるいは研究の初期段階のものであり、その精度や確実性などの科学的信頼性がまだ十分に確立されたものであるとは言いきれない。研究対象者には本研究で得られた結果を知る権利も、知らないでいる権利もあるが、科学的な信頼性が十分に確立していない結果や情報をお知らせすることは、場合によっては研究対象者にとって不利益にもなりかねないため、結果は開示しない。

5.5 遺伝子変異に関する情報の開示に関する考え方と偶発的所見 (Incidental Findings)

本研究から遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性は無い。

5.5.1 遺伝カウンセリングについて

本研究は、遺伝カウンセリングは実施しない。

6. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスクと利益、負担及びリスクを最小化する対策

6.1 研究対象者に生じる負担

本研究は既存の情報のみを用いるため、一般的に負担は生じない。

6.2 予測されるリスク

本研究は既存の情報を用いた観察研究であり、本研究の対象者となることによる負担やリスクは生じない。

6.3 予測される利益

本研究は既存の情報を用いた観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

6.4 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

既存の情報を用いた観察研究であり、研究対象者への負担・リスクは生じないと考えられる。

7. 試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法

研究代表者は、「神戸大学大学院医学研究科等における研究データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、研究実施に係わる重要な文書(倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載など研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等)を、研究の中止または終了後 10 年間、論文等の研究結果の公表日から 10 年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

本研究に係る試料(実験試料、標本)や装置等は、本研究の結果の最終の公表について報告された日から 5 年間(原則)保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

各共同研究機関においては研究データ等の保管期間は各共同研究機関の取り決めに従い、適切に保管する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により倫理審査委員会および研究機関の長に報告する。なお、①については、2 年に 1 回程度の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告する。

- 1 研究の進捗状況
- 2 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられとされるものを得た場合
- 3 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 4 研究が終了(停止・中止)した場合
- 5 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- ⑥ その他

9. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

9.1 研究の資金源

研究責任者の所属する診療科等の研究費にて行う。

9.2 研究に関する利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

各共同研究機関は、それぞれの規程に従い、利益相反について審査および承認を得ることとする。

10. 研究計画の登録

研究責任者は、研究実施に先立って公開データベース(大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)、登録番号はUMIN000046901)に研究概要を登録し、研究実施計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。

11. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、神戸大学医学部附属病院、呼吸器内科に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。共同研究機関の研究責任者の知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

本研究の結果は、学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じて行うこととする。

研究代表者は原則として、研究結果の主たる公表論文の筆頭著者を研究事務局担当者と協議の上で選出する。以下、論文の投稿規定による制限に従って選出、共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にて合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局担当者、研究代表者、または登録の多い共同研究機関の研究責任者が指名した者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者の了承を得て決定する。

12. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた研究対象者のデータはデータベース化され、今後、他の研究に用いる可能性がある。他の研究を行う際は、新たに研究計画をたて、倫理審査委員会の承認を得て実施する。その際も個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは行わないが、研究に関する情報公開を適切に行う。

13. 研究組織

13.1 研究機関

(提供先)

神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科

呼吸器内科学分野	立原 素子	078-382-5660
病理診断科	神保 直江	078-382-6473
医療技術部	今川 奈央子	078-382-6473

共同研究機関(提供元)

社会医療法人製鉄記念広島病院 呼吸器内科 吉村 将(研究責任者) 079-236-1038

兵庫県立病院淡路医療センター 呼吸器内科 桐生 辰徳(研究責任者) 0799-22-1200

兵庫県立丹波医療センター 呼吸器内科 桂田 雅大(研究責任者) 0795-88-5200

公益財団法人甲南会甲南医療センター 呼吸器内科 中田 恭介(研究責任者) 078-851-2161
社会医療法人愛仁会高槻病院 呼吸器内科 松村 佳乃子(研究責任者) 072-681-3801
社会医療法人愛仁会明石医療センター 呼吸器内科 島山 由記久(研究責任者) 078-936-1101

13.2 研究協力機関

該当しない

13.3 既存試料・情報の提供のみを行う機関

該当しない。

13.4 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

相談窓口の連絡先と受付時間

神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学分野 担当者: 山田潤

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-1

TEL: 078-382-5660

FAX: 078-382-5661

E-mail: jyamada@med.kobe-u.ac.jp

受付時間: 10:00 - 17:00 (土日祝日はのぞく)

13.5 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託先なし。

14. 参考資料・文献リスト

- (1) Mukhopadhyay S, AL Katzenstein. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing Ttf-1, Napsin a, P63, and Ck5/6. Am J Surg Pathol. 2011; 35(1): 15-25.
- (2) Lazzaro D, Price M, De Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. Development. 1991; 113: 1093 - 104.
- (3) Bohinski RJ, Di Lauro R, Whitsett JA: The lung-specific protein B promoter is a target for thyroid transcription factor 1 and hepatocyte nuclear factor 3, indicating common factors for organ specific gene expression along the foregut. Mol Cell Biol. 1994; 14: 5671-81.
- (4) Khor A, Whitsett JA, Stahlman MT, Olson SJ, Cagle PT. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. Hum Pathol. 1999; 30: 695-700.
- (5) Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, Damante G, Fabbro D, Beltrami CA. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor 1 in lung carcinoma. J Clin Pathol. 1997; 50: 30-2.
- (6) Kaufmann O, Dietel M: Thyroid transcription factor-1 is the superior immuno-histochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B.

Histopathology. 2000; 36: 8-16.

- (7) Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, Sima CS, Jia X, Yoshizaki A, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS. Thyroid Transcription Factor-1 Expression Is an Independent Predictor of Recurrence and Correlates With the IASLC/ATS/ERS Histologic Classification in Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma. Cancer. 2013; 119 (5): 931-8.
- (8) Lau SK, Desrochers MJ, Luthringer DJ. Expression of Thyroid Transcription Factor-1, Cytokeratin 7, and Cytokeratin 20 in Bronchioloalveolar Carcinomas: An Immunohistochemical Evaluation of 67 Cases. Modern pathology. 2002; 15(5): 538-42.
- (9) Anagnostou VK, Syrigos KN, Bepler G, Homer RJ, Rimm DL. Thyroid transcription factor 1 is an independent prognostic factor for patients with stage I lung adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (2): 271–8.
- (10) Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, Doccoli C, Chetaille B, Torre JP, Astoul P. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. Br J Cancer. 2005; 93: 450-2.
- (11) Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, Martin B, Meert AP, Haller A, Lafittle JJ, Sculier JP. Thyroid transcription factor 1—a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. Ann. Oncol. 2006; 17 (11): 1673–6.
- (12) Sun JM, Han J, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. J Thorac Oncol 2011; 6: 1392-9.

改定履歴

版番号	作成・改定日	改定理由／内容
第 1.0 版	2022 年 2 月 1 日	新規制定
第 1.1 版	2022 年 3 月 22 日	委員会からの指摘事項による改訂