

研究計画書

TNM 分類第 8 版を用いた非小細胞肺癌 に対する術後補助化学療法の 多施設共同前向き観察研究 (ILO 1804)

埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器外科

教授 中山 光男

Version. 1 2019年04月01日

研究計画書

1. 研究の名称

「TNM分類第8版を用いた非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法が多施設共同前向き観察研究 (ILO 1804)」

2. 研究組織について

研究機関の名称 「International Lung-clinical-Research Organization (ILO)」

研究代表者

ILO グループ :

ILO グループ代表者 : 澤端章好

奈良県立医科大学 胸部心臓血管外科学講座

〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840

TEL : 074-422-3051

FAX : 074-424-8040

E-mail: nsawabata@hotmail.com

研究代表者 : 齋藤雄一

埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器外科

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井 1696

TEL : 048-536-9900

FAX : 048-536-9920

E-mail: k3699004@gmail.com

当センターでの研究責任者・実施者 :

研究責任者 :

呼吸器外科 医師 教授 中山 光男

研究実施者 :

呼吸器外科 医師 准教授 儀賀 理暁

呼吸器外科 医師 講師 羽藤 泰

呼吸器外科 医師 講師 福田 祐樹

呼吸器外科 医師 助教 青木 耕平

呼吸器外科 医師 助教 井上 慶明

呼吸器外科 医師 助教 杉山 亜斗

呼吸器外科 医師 助教 山口 雅利

連絡先

ILO 研究事務局 :

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区二子 5-1-1
帝京大学医学部附属溝口病院 外科 松谷哲行
TEL:04-4844-3333 FAX:04-4844-3333

当院窓口：

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地
埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器外科 医師 講師 羽藤 泰
Tel: 049-228-3459 (呼吸器外科医局)
平日：9:00-17:00

参加施設および施設担当者

春日部市立医療センター	田川 公平
埼玉県立循環器呼吸器病センター	高橋 伸政
東京歯科大学附属市川病院	江口 圭介
獨協医科大学附属病院	千田 雅之
帝京大学附属溝口病院	松谷 哲行
帝京大学附属病院	山内 良兼
奈良県立医科大学附属病院	澤端 章好
浜松医科大学附属病院	川瀬 晃和
山形県立中央病院	塩野 知志
山形大学附属病院	大泉 弘幸
横浜市立大学附属病院	禹 哲漢
関東労災病院	足立 広幸
石切生喜病院	西田 達

3. 研究の背景・意義と目的

3.1. 目的

病変全体径 2cm 以上の非小細胞肺癌かつ肺葉切除以上完全切除患者を対象とし、術後補助化学療法の治療成績を明らかにすることで、TNM 分類第 8 版に基づく肺癌診療ガイドラインの再評価と、今後の前向きランダム化比較試験の実行可能性を検証する。

3.2. 本研究の意義

3.2.1. 術後病理病期 IA/IB/IIA 期腺癌症例に対する術後補助化学療法

「肺癌診療ガイドライン 2018 年版」によると、“病変全体径 2cm 以上の術後病理病期 IA/IB/IIA 期（第 8 版）完全切除、腺癌症例に対して、テガフル・ウラシル配合剤療法を行うように推奨する”と記載されている（グレード 1A）[1]。その根拠となっている臨床試験の登録期間は 1985 年から 1995 年であり、その当時は TNM 分類第 6 版に基づいて病理病期が決定されていた[2]-[4]。根拠となっている臨床試験では、非浸潤部分を含めた腫瘍径（第 8 版で定義された“病変全体径”に該当）で評価されているため留意が必要とされている。また、当時と比較すると現在は、高分解能 CT の普及など診断機器の進歩も著しい。すでに 20 年以上が経過しており、我々を取り巻く医療環境は

激変しているのは明らかであり、テガフル・ウラシル配合剤療法の再評価が必要な時期にきている。

3.2.2. 術後病理病期 IA/IB/IIA 期非腺癌症例に対する術後補助化学療法

腺癌と異なり、非腺癌ではテガフル・ウラシル配合剤療法を用いた術後補助化学療法の効果に関してエビデンスが十分とは考えられておらず、推奨度はグレード 2C となっている[1]。

3.2.3. 欧米における病理病期 IB 期非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法

欧米では病理病期 IB 期非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は controversial であり、テガフル・ウラシル配合剤療法をガイドラインで推奨している国は本邦のみである。米国 ASCO guideline[5]および NCCN guideline[6][7]によると、①病理病期 IA 期は adjuvant chemotherapy は勧められない、②病理病期 IB 期は通常 adjuvant chemotherapy を勧めない、③病理病期 IIA 期以上は adjuvant chemotherapy を進めると指針が示されている。一方欧州では ESMO guideline[8][9]で、腫瘍径 4cm 以上の病理病期 IB 期切除例に対してシスプラチン併用の術後補助化学療法を考慮してもよいと記載されており、大陸間で早期肺癌に対する術後補助化学療法の内容が異なっているのが現状である。

3.2.4. 術後病理病期 II-III A 期症例に対する術後補助化学療法

「肺癌診療ガイドライン 2018 年版」、「NCCN guideline」、「ESMO guideline」より日米欧すべてにおいてシスプラチン併用化学療法を行うように推奨されている（グレード 1A）。ただし、根拠となっているエビデンスのほとんどは本邦以外からの報告である。

3.2.5. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法

「肺癌診療ガイドライン 2018 年版」では、病理病期 IB-III A 期症例に対しての EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療を行わないように推奨されている（グレード 1C）。現在のところ日米欧いずれのガイドラインにおいて、分子標的薬を用いた術後補助化学療法は推奨されていない。しかしながら最近、術後病理病期 II-III A 期 EGFR 陽性非小細胞肺癌に対する多施設前向きランダム化比較第 III 相試験の結果より、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤群が標準治療（シスプラチン併用療法）群より無病生存期間中央値が優れていたことが報告された[10]。また現在、米国において ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trials) が進行中であり、EGFR 遺伝子異常と ALK 遺伝子転座の大規模スクリーニングを行い、それぞれ分子標的薬とプラセボの多施設前向きランダム化比較試験を行っている[11]。その臨床試験の結果次第では、driver oncogene 別に術後補助化学療法の治療内容が変わってくるかもしれない。

3.2.6. 免疫療法と術後補助化学療法

「肺癌診療ガイドライン 2018 年版」では切除不能進行非小細胞肺癌に対し、免疫療法が推奨される場合がある。特に、PD-L1 陽性細胞 50%以上でドライバー遺伝子変異/転座陰性の症例においては 1 次治療として pembrolizumab 単剤投与が推奨されている（グレード 1B）。今のところ、免疫療法を用いた術後補助化学療法は日米欧ガイドライン上推奨されていないが、前記 ALCHEMIST 試験において、EGFR 遺伝子変異/ALK 遺伝子転座陰性症例に対する、nivolumab 投与群とプラセボ群の多施設前向きランダム化比較試験が行われている。その結果の如何によっては、免疫療法を用いた術後補助化学療法が推奨される日が到来するかもしれない。

3.2.7. 術後補助化学療法の将来

日米欧、現行ガイドラインに基づく術後補助化学療法において期待できる benefit は、外科切除後

(完全切除) 5年でたった5%の上乗せ効果であり、到底満足できる成績ではない。ここ数年、新規分子標的薬や新たな治療選択肢としての免疫療法の登場など、切除不能進行非小細胞肺癌に対する化学療法の内容は大きく様変わりしているが、一方、術後補助化学療法に関しては、ここ20年間大きな変化を認めていない。本研究により、1) 現行術後補助化学療法の再評価、2) 各種バイオマーカー (EGFR、ALK、PD-L1 など) と治療成績の関係を明らかにし、precision medicineの基礎データとなることが期待される。

4. 研究方法

研究のデザイン： 中央登録方式を用いた臨床前向き登録多施設共同観察研究

目標症例数とその設定根拠：800例

設定根拠

EGFR遺伝子変異陽性が病理病期I期非小細胞肺癌の予後良好因子であるという報告を参考に、本研究では「病変全体径2cm以上の病理病期IA、IB、IIA期肺腺癌完全切除例のEGFR遺伝子変異陽性患者」の無再発生存期間中央値を8.83年、「EGFR遺伝子変異陰性患者」の無再発生存期間中央値を7.00年と仮定する[12]。この2群間比較において、SWOGのOne Arm Survivalプログラムを用いて計算した結果、統計学的有意差を示すための必要サンプル数は279例であった (Accrual timeが2年、Follow-up timeが5年、 α エラーを0.05 (両側)、検出力80%の精度)。ここで、肺腺癌における本邦EGFR陽性率を45%と仮定し遺伝子解析不能症例の出現を加味すると300例が必要である[13]。

一方、これまでの臨床経験よりガイドラインに従った術後補助化学療法施行率を50%と仮定する[14]。“EGFR status”と“テガフル・ウラシル配合剤”の2パラメーターによる4群比較を可能にするためには総計600例、①EGFR遺伝子変異陽性テガフル・ウラシル配合剤投与群、②EGFR遺伝子変異陽性テガフル・ウラシル配合剤非投与群、③EGFR遺伝子変異陰性テガフル・ウラシル配合剤投与群、④EGFR遺伝子変異陰性テガフル・ウラシル配合剤非投与群の各150例ずつの症例集積を要すると考えた。術後病理IIB-III A期症例はIA-II A期と比較してイベント発生率が高いことが知られている。参加施設での病理病期IA-II A期とIIB-III A期の比率は予測困難であるが、若干の解析不能症例の出現も加味して全症例の目標登録症例数は800と設定した。

統計解析の方法

3年・5年無再発生存割合と3年・5年全生存割合を術後補助化学療法の有無別にKaplan-Meier法を用いて解析し、log-rank testで統計学的検定を行う。さらにCoxの比例ハザードモデルを用いて各観察因子群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。

評価の項目及び方法等

観察及び検査項目

患者情報：年齢、性別、喫煙指数

手術情報：手術日、手術術式、切除側、切除部位

病理情報：病理病期 (TNM分類第8版)、組織型、病変全体径、浸潤径、分化度、

開胸時洗浄細胞診、閉胸時洗浄細胞診、静脈侵襲の有無、リンパ管侵襲の有無、
胸膜浸潤の有無、肺内転移の有無、
経気腔進展（STAS、Spread Through Alveolar Space）の有無、
免疫組織化学的検査結果（PD-L1検査を含む）など
がんの遺伝子変異：EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座、ROS1遺伝子転座、BRAF遺伝子
変異など
術後補助化学療法情報：あり/なし、開始日、レジメン、治療回数
転機情報：生存確認日、再発の有無、再発日、再発部位、死亡日、死因
再発後治療情報：1次治療内容と治療回数・効果判定（以後、各次治療内容と治療回数と
効果判定）

検討方法

中央登録方式を用いた臨床前向き登録多施設共同観察研究である。第7章「インフォームド・コンセント」に記載された方法で同意を取得し、かつ、患者選択基準を全て満たす症例を術後病理結果が確定した時点をもって症例登録とする。症例登録後は当院で非小細胞肺癌術後症例に対し日常診療で行っている術後補助化学療法を行い（あるいは行わない）、症例登録票を作成する。症例登録票は8章「個人情報の取り扱い」に準じて指定期間毎（6か月毎）に事務局に送付する。事務局では症例登録票から各々の登録症例が患者選択基準を全て満たすことを確認し、基準を満たしている全症例を解析対象として術後補助化学療法の有無やレジメン内容、全生存割合や無再発生存割合との関連を検討する。

観察時期と項目

観察期間は5年

- 1) 胸部CT：6か月毎、5年間
- 2) その他：症状などにより再発が疑われた場合、適宜CT・MRIまたはPETなどを行う。
- 3) 最終登録終了後3年目と5年目に再発の有無、再発部位の確認、生存の有無、死亡原因（原病死・他癌死・他病死・その他）を行う

付随的後方視的検討

TNM分類第8版に基づく病理組織学的要因（STASの有無、PD-L1発現率）および遺伝子（EGFR、ALK、ROS1、KRAS、BRAFなど）と予後との関係。術後補助化学療法の有無、3年無再発生存割合、5年無再発生存割合、3年全生存割合、5年全生存割合、再発部位との関係を検討する。

対象の判定基準

原則として、脳MRI（もしくは造影CT）、胸腹部造影CT（腹部超音波検査）あるいはPET/CT、骨シンチで評価し、カンファランス等の有識者による判断によるものとする。リンパ節

は短径1cm以上を再発巣と判断し、それ以外のリンパ節腫大に関してはPET/CTなども参考にカンファランス等の有識者による判断によるものとする。

局所再発 (loco regional recurrence)

術側胸腔内、肺門及び縦隔の所属リンパ節への再発。

無再発生存割合 (Disease Free Survival)

手術日を起算日とし、すべての原因による死亡あるいは再発と診断されるまでの期間とする。無再発例では最終無再発確認日をもって打ち切りとする。

全生存割合 (Overall Survival)

手術日を起算日とし、すべての原因による死亡までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

再発確認日

病理学的診断の有無にかかわらず、臨床的（画像上、視・触診等）に再発と診断しえた検査日を「再発確認日」と定義する。再発の画像診断は、新規病変の出現、継時的な増大所見、PET/CT検査結果なども参考にカンファランス等の有識者による判断によるものとする。生検等による組織学的診断が望ましいが必須ではない。ただし、腫瘍マーカーの上昇のみでは再発と診断しない。

5. 研究期間

研究期間：倫理委員会承認後～2027年3月31日

症例登録期間：倫理委員会承認後～2021年3月31日

観察期間：倫理委員会承認後～2026年12月31日

6. 予定症例数

全体 800 例、当センター 50 例（年間 25 例程度）

7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科 病棟および外来

8. 被験者の選択基準・除外基準（以下のすべての条件を満たすものとする）

8.1.1. 適格基準

- 1) 病理学的に非小細胞肺癌と診断されている
- 2) 病変全体径 2cm 以上である
- 3) 病理学的に完全切除が確認されている
- 4) 肺葉切除以上の外科切除が行われている
- 5) ND2a 以上のリンパ節郭清または、選択的リンパ節郭清が行われている

- 6) 手術以外の前治療がない
- 7) Performance status (ECOG) 0-1 である
- 8) 十分な臓器機能 (骨髄・肝・腎・肺) を有する
- 9) 20 歳以上、80 歳以下である
- 10) 術後 56 日以内である

8.1.2. 除外基準

- 1) 何らかの理由で (検体量不十分など) 遺伝子検査が行えない症例
- 2) 活動性の重複癌を有する (ただし無病期間が 5 年以内であっても治癒と判断されている下記の既往は除く)

Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌

臨床病期 I 期の前立腺癌

胃癌(腺癌 [一般型]):0 期-I 期

結腸、直腸癌(腺癌):0 期-I 期

食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0 期

乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0 期

乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病):0 期-IIA 期

甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I 期、II 期、III 期

腎癌(淡明細胞癌、嫌色素細胞癌):I 期

- 3) 術後 30 日以内の死亡例
- 4) 妊婦・授乳婦・妊娠している可能性のある女性、妊娠の意志のある女性、および妊娠させる意志のある男性である。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 6) Grade3 以上の有害事象を認めた場合。
- 7) 主治医が本研究を実施するのに不適切と判断した症例
- 8) 本人より登録拒否の意思が示された患者

8.2. 患者選択基準の根拠

本試験の対象は、病変全体径 2cm 以上の非小細胞肺癌完全切除例 (肺葉切除以上) である。「肺癌診療ガイドライン 2018 年版」では、病変全体径 2cm 以上の非小細胞肺癌完全切除例に対して術後補助化学療法が推奨されていることが根拠である。また、縮小手術による術後補助化学療法の成績への影響を除外するために、肺葉切除術以上と対象を限定した。

9. 研究の科学的合理性の根拠

症例数設定については項目 4 を参照。

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、これらの総合的評価、当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は介入を伴わない観察研究であり、当院での通常診療によって得られた情報を集積

する研究であるため、本研究実施に伴い研究対象者に生じる負担・リスクはない。一方、観察研究であるため本試験実施に伴う研究対象者の利益も生じないが、今後、本研究データを基として術後補助化学療法における前向きランダム化比較試験を立案・実行することで、真に術後補助化学療法の恩恵を受ける患者集団を治療前抽出可能か検証可能となり、将来の個別化治療の礎となる基礎データ作成に寄与できると考える。

1 0. 被験者に理解を求め同意を得る方法

本研究は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」（平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省・厚生労働省）第 5 章第 1 2 の「イ 侵襲を伴わない研究（イ） 介入を行わない研究」に基づき、原則として研究対象者へ同意説明文書を用いて口頭で説明し、本研究参加について自由意志による同意を文書で得る。

適切な同意を受けることが困難な場合は本研究の実施について

- 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) 利用するものの範囲
- 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

をあらかじめ総合医療センター倫理委員会ホームページもしくは院内掲示板にて公開しておくことで研究が実施又は継続されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障し、これによって取得した要配慮個人情報を利用することができるものとする。

1 1. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は日常診療の観察研究であり、危機的状況に際しては通常の診療が遂行される。研究手法そのものに起因する危険性は発生しない。

1 2. 個人情報の取扱いについて

本試験の症例登録票には個々の登録症例に付与される登録番号を用いて記載し、当院外の者が被験者を特定できる情報は記載しない。得られた情報は対応表を含め個人情報管理者（埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 講師 佐川森彦）が管理を行う。本研究で得られた情報は研究代表者の責任において研究終了から5年間、施錠可能なロッカー等の保管場所に保管し厳重に管理する。研究終了後5年が経過した後、電子データはPC上より削除し紙媒体データはシュレッダーにかけ廃棄する。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

本研究は介入を伴わない日常診療の観察研究であり、各施設において行われている治療を行った結果を集積するものである。

研究に参加することで患者本人に利益は発生しない。

治療において健康被害が生じた場合については通常の医療が提供され、その治療費は通常の保険診療による支払いとなる。健康被害に対する金銭的な補償はない。

1 4. 試料の取扱いについて

該当せず。

1 5. 病院長への報告内容及び方法。

①研究責任者は、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ると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

②研究責任者は、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には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。

④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

1 6. 利益相反について

資金源及び財政上の関係

本研究は自己資金で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。本研究は医学的な視点から行われ、特定の企業・団体の利益や便宜をはかるものではなく、開示すべき利益相反は存在しない。

1 7. 研究に関する情報の公開の方法

本研究で得られた結果は、日本呼吸器外科学会、日本胸部外科学会、日本肺癌学会、World Conference on Lung Cancer、European Society for Medical Oncology、European Lung Cancer Congress、European Society of Thoracic Surgeons 等の国内・国際学会で発表し、胸部外科学・腫瘍学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

1 8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及び関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

当院相談窓口：

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地

埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器外科

Tel: 049-228-3459 (呼吸器外科医局)

平日 9:00-17:00

医師 研究主任 講師 羽藤 泰

ILO 相談窓口：

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井 1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター 呼吸器外科

TEL：048-536-9900

研究責任者 齋藤 雄一

19. 費用負担及び謝礼について

本研究は日常診療についての前向き観察研究である。患者本人には通常の保険診療以外の費用負担は存在しない。

謝礼は支払われない。

20. 健康被害や有害事象への対応

本研究は介入を伴わない観察研究であり、当院において日常的に行われている治療を行った結果を集積するものである。したがって、治療において健康被害が生じた場合については本研究の担当医師が責任をもって治療に当たるが、その治療費は通常の保険診療による支払いとなる。健康被害に対する金銭的な補償はない。

21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

非小細胞肺癌完全切除例に対する術後補助化学療法の意義は 2000 年代を中心に細胞傷害性薬剤を中心として確立した。術後補助化学療法において期待できる恩恵は、統計学的有意差があるとはいっても外科切除後（完全切除）5 年で高々 5% の上乘せ効果にすぎない。他方、ここ数年で新規分子標的薬や免疫療法の登場で、切除不能進行非小細胞肺癌に対する化学療法の内容は躍進している。果たして現代においても、術後補助化学療法を行うことに臨床的意義があるのか、疑問視する臨床家も多く存在する。特定の遺伝子変異や、免疫療法感受性因子の発現が高いといった良好なバイオマーカーを持つ症例については、再発後の薬物療法の効果によって術後補助化学療法の効果は消失してしまいメリットがないのではないかとする意見である。そこで、本研究を通じて、1) 現行術後補助化学療法の再評価、2) 各種バイオマーカー（EGFR、ALK、PD-L1 など）と治療成績の関係を明らかにし、切除可能進行期肺癌の臨床を再考し、最適化することが期待できる。

22. 知的財産権について

研究成果の知的財産権は ILO および埼玉医科大学総合医療センターに帰属する

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当しない。

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法
該当しない。

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
本研究で得られた情報を用いて当研究参加施設内で行う肺癌術後補助化学療法に関連する副次研究に関しては都度新規に倫理委員会に研究計画を提出する。

26. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順
本研究は介入を伴わない観察研究であり、モニタリングおよび監査は実施しない。

27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について（少なくとも年に一度の受講は必要）
年1回 e-learningを受講している。

References

- [1] 日本肺癌学会, “肺癌診療ガイドライン 2018年版,” 金原出版株式会社, 2018. [Online]. Available: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3.
- [2] H. Wada, S. Hitomi, and T. Teramatsu, “Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 14, no. 4, pp. 1048-1054, 1996.
- [3] H. Kato et al., “new england journal,” pp. 1713-1721, 2004.
- [4] C. Hamada et al., “Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 4, no. 12, pp. 1511-1516, 2009.
- [5] M. G. Kris et al., “Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American society of clinical oncology/cancer care Ontario clinical practice guideline update,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 25, pp. 2960-2974, 2017.
- [6] NCCN guidelines 2019, “Non-Small Cell Lung Cancer,” NCCN Evidence Blocks, 2019. [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
- [7] D. S. Ettinger et al., “NCCN guidelines® insights non-small cell lung cancer, versio

- n 5. 2018 featured updates to the NCCN guidelines,” *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 16, no. 7, pp. 807-821, 2018.
- [8] S. Novello et al., “Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 27, pp. V1-V27, 2016.
- [9] P. E. Postmus et al., “Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. supplement 4, pp. iv1-iv21, 2017.
- [10] W.-Z. Zhong et al., “Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR -mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study,” *Lancet Oncol.*, vol. 2045, no. 17, pp. 1-10, 2017.
- [11] R. Govindan et al., “Alchemist trials: A golden opportunity to transform outcomes in early-stage non-small cell lung cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 21, no. 24, pp. 5439-5444, 2015.
- [12] B. Izar et al., “The Impact of EGFR Mutation Status on Outcomes in Patients With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancers,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 96, no. 3, pp. 962-968, 2013.
- [13] T. Nishii et al., “Prognostic value of EGFR mutations in surgically resected pathological stage I lung adenocarcinoma,” *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 5, pp. e204-e211, 2017.
- [14] T. Hishida et al., “Multicenter observational cohort study of post-operative treatment for completely resected non-small-cell lung,” pp. 1-8, 2017.