

## 様式第一（第三十九条関係）

## 実施計画

2019年 11月 12日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏 名 山田 太郎  
て実施する場合は、研究代表医師） 住 所 東京都新宿区〇〇1-1-1

印

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

## 記

## 1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

## (1) 研究の名称

研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験（Gemcitabine and XYZ Trial（GEXT））
Scientific Title （Acronym）	Phase III randomized controlled study of Gemcitabine single treatment vs XYZ single treatment in Unresectable and Relapsed Pancreatic Cancer failed from FOLFIRINOX (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
平易な研究名称	FOLFIRINOX治療後の膵癌に対するゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較研究（Gemcitabine and XYZ Trial（GEXT））
Public Title（Acronym）	Phase III randomized controlled study of Gemcitabine single treatment vs XYZ single treatment in Pancreatic Cancer after FOLFIRINOX treatment (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

## (2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	消化器内科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電話番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro Sato
	担当者所属機関	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	消化器内科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo

	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp	
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている		

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関		株式会社△△
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関		株式会社△△
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関		株式会社△△
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関		株式会社△△
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画支援担当機関		△△製薬株式会社
研究・開発計画支援担当者	氏名	市川 博
	e-Rad番号	
	所属	事業本部

	役職	部長
--	----	----

調整・管理実務担当機関		
調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名	
	Name	
	e-Rad番号	
	所属	
	Affiliation	
	役職	
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎
	Name	Ichiro Suzuki
	e-Rad番号	34567890
	所属機関（実施医療機関）	CD病院
	Affiliation	CD hospital
	所属部署	消化器内科
	所属機関の郵便番号	103-XXXX
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1
	電話番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp
研究に関する 問合わせ先	担当者氏名	田中 五郎
	担当者所属機関	CD病院
	担当者所属部署	消化器内科
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1
	電話番号	03-XXXX-XXXX
	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名		吉田 三郎
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）		

救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている
----------------	--------------------------

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること



## 2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

### (1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的		FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膀胱癌患者を対象に、ゲムシタビン単独療法を対照として、XYZ単独療法の生存期間における優越性を検討する。
試験のフェーズ		3
Phase		3
症例登録開始予定日		厚生労働省によるデータ公表日
第1症例登録日		
実施期間		厚生労働省によるデータ公表日～2024年3月31日
実施予定被験者数		440例
試験の種類		介入研究
Study Type		Interventional
試験デザイン		非盲検、2群
Study Design		Open (masking not used), Two arms study
プラセボの有無		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)		日本
Countries of Recruitment		Japan
研究対象者の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	1) 腺癌又は腺扁平上皮癌と病理学的に確認されている患者 2) FOLFIRINOX治療（術後アジュバント治療を含む）を受けた膀胱癌患者（術後アジュバント治療の場合は治療中および治療終了後6ヶ月以内に再発を認めた患者） 3) ECOGのPerformance Status (PS) が0～2の患者 4) 登録前2週間以内の検査値が、以下の基準を満たしている患者 ①白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上 ②好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上 ③ヘモグロビン量が10g/dL以上 ④血小板数が100,000/mm <sup>3</sup> 以上 ⑤総ビリルビン値が2.0mg/dL以下（但し、閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は3.0mg/dL以下とする） ⑥AST及びALT値が150U/L以下 ⑦血清クレアチニン値が1.5mg/dL以下 ⑧クレアチニークリアランスが50mL/min以上（Cockcroft-Gault法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する） 推定式＝体重（kg）×（140－年齢）／72×血清クレアチニン値（mg/dL） 女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する。 5) 登録前4週以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見がない患者 6) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満の患者 7) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者
	Inclusion Criteria	1) Subjects pathologically confirmed as adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma

		<p>2) Subjects received FOLFIRINOX therapy (in the case of adjuvant chemotherapy, patients who have relapsed during treatment and within 6 months after the end of treatment)</p> <p>3) ECOG Performance Status (PS): 0~2</p> <p>4) Clinical laboratory examination within 2 weeks before registration satisfy the following criteria:</p> <p>① White blood cell <math>\geq 3,500/\text{mm}^3</math></p> <p>② Neutrophil count <math>\geq 2,000/\text{mm}^3</math></p> <p>③ Hemoglobin <math>\geq 10\text{g/dL}</math></p> <p>④ Blood platelet count <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math></p> <p>⑤ Total bilirubin value <math>\leq 2.0\text{mg/dL}</math> (Subjects undergoing obstruction to obstructive jaundice; Total bilirubin value <math>\leq 3.0\text{mg/dL}</math>)</p> <p>⑥ AST and ALT <math>\leq 150\text{U/L}</math></p> <p>⑦ Serum creatinine value <math>\leq 1.5\text{mg/dL}</math></p> <p>⑧ Creatinine clearance <math>\geq 50\text{mL/min}</math> (Using the estimate formula of Cockcroft-Gault method. When there is an actual measured value, the value is prioritized.)</p> <p>5) Subjects without clinically problematic abnormal findings in electrocardiogram within 4 weeks prior to register</p> <p>6) 20 - 74 years old at the time of gained for informed consent</p> <p>7) Subjects gained consent himself in writing for participation of this study</p>
	主たる除外基準	<p>1) 重篤な合併症を有する患者</p> <p>2) 活動性の感染症を有する患者</p> <p>3) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者</p> <p>4) 中枢神経系への転移を有する患者</p> <p>5) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌及び無病期間が5年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）</p> <p>6) 重度の精神障害を有する患者</p> <p>7) ゲムシタビン及びXYZの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>9) 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に参加している患者</p> <p>10) その他、研究責任（分担）医師が不適當であると判断した患者</p>
	Exclusion Criteria	<p>1) Subjects with serious complications</p> <p>2) Subjects with active infection</p> <p>3) Subjects with ascites or pleural effusion of moderate or higher degree (needing puncture etc.)</p> <p>4) Subjects with metastasis to the central nervous system</p> <p>5) Subjects with active duplicated cancers (simultaneous</p>

		duplicated cancers, multiple cancers and metachronous duplicated cancers with a disease-free period within 5 years) 6) Subjects with severe psychiatric disorders 7) Subjects with a history of severe hypersensitivity to gemcitabine and/or XYZ components 8) Pregnant women or subjects who may be pregnant 9) Subjects participating in other clinical study on other medicines and medical devices 10) Subjects were judged inappropriate by investigators	
	年齢下限	なし	
	Age Minimum	No setting	
	年齢上限	なし	
	Age Maximum	No setting	
	性別	男性・女性	
	Gender	Both	
中止基準		1) 進行膵癌の悪化が認められた場合 2) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合 3) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合 4) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 5) 研究対象者より中止の申し出があった場合 6) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 7) 研究対象者が来院しなくなった場合 8) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合	
対象疾患名		切除不能進行膵癌および術後再発切除可能膵癌	
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		Unresectable Advanced Pancreatic Cancer and Relapsed Resectable Pancreatic Cancer	
対象疾患コード / Code			
対象疾患キーワード			
Keyword			
介入の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容		割り付けられた研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）を点滴静注し、28日（4週）を1コースとして、研究薬投与の中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。	
Intervention(s)		Administration the intravenous drip infusion of allocated investigational products (gemcitabine or XYZ), 28 days (4 weeks) as one course, repeat until falling any criteria for discontinuation of study drug administration.	
介入コード / Code			
介入キーワード			
Keyword			
主たる評価項目		全生存期間（OS）	
Primary Outcome(s)		Overall survival	
副次的な評価項目		1) 無増悪生存期間（PFS） 2) 奏効率（RR）	

	1) 3) QOL (EQ-5D)
Secondary Outcome(s)	1) Progression-free survival 2) Response rate 1) Quality of life (EQ-5D)

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、 適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で 未承認の場合は開発 コードを記載すること）	ゲムシタビン		
		販売名（海外製品の 場合は国名も記載す ること）	ゲムシタビン		
		承認番号	0123456789		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等 製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
被験薬等提供者		名称	○×製薬株式会社		
		所在地	東京都中央区●●2-2-2		

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、 適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で 未承認の場合は開発 コードを記載すること）	XYZ		
		販売名（海外製品の 場合は国名も記載す ること）	XYZ		
		承認番号	123456789		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等 製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
被験薬等提供者		名称	△□製薬株式会社		
		所在地	東京都中央区●●1-1-1		

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償 の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社（ゲムシタビン）	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	△□製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Sankakushikaku Pharmaceutical Co., Ltd	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	△□製薬株式会社（XYZ）	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	△□製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	Sankakushikaku Pharmaceutical CO., Ltd	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日	2018年12月21日	
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

（１）特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

（２）他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

（３）特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

（４）全体を通しての補足事項等

その他 1	
その他 2	
その他 3	

（留意事項）

- 1 用紙の大きさは、A4 とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。

- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、( )でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor(研究責任医師)が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor(研究責任医師)と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。



---

【特定臨床研究】

# 研究計画書

FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対する

ゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の

第Ⅲ相無作為化比較臨床試験

Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT)

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：消化器内科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 大学病院

研究責任医師：消化器内科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1.0 版

作成年月日：2019 年 11 月 12 日

---

## 目次

1. 臨床研究の概要.....	7
1.1 【概要】 .....	7
1.2 【概略図（フロー図）】 .....	13
1.3 【研究スケジュール】 .....	14
2. 略号、用語一覧.....	16
3. 研究の実施体制.....	17
3.1 研究代表医師.....	17
3.2 共同機関の研究責任医師.....	17
3.3 業務委託.....	17
3.3.1 モニタリング責任者.....	18
3.3.2 監査責任者.....	18
3.3.3 データマネジメント責任者.....	18
3.3.4 統計解析責任者.....	19
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	20
4.1 背景.....	20
4.1.1 膵臓.....	20
4.1.2 膵癌の罹患率及び死亡率.....	20
4.1.3 膵癌の危険因子.....	20
4.1.3.1 膵癌家族歴、家族性膵癌.....	20
4.1.3.2 糖尿病.....	21
4.1.3.3 肥満.....	21
4.1.3.4 膵疾患（慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵嚢胞） .....	21
4.1.3.5 喫煙.....	21
4.1.3.6 大量飲酒.....	21
4.1.3.6 その他.....	22
4.1.4 膵癌の分類.....	22
4.1.5 膵癌初期の自覚症状及び早期診断.....	22
4.1.6 膵癌患者の生存期間を延長するための治療.....	22
4.1.7 膵癌に対する化学療法.....	23
4.1.7.1 ゲムシタビン療法：標準治療.....	23
4.1.7.2 XYZ 療法 .....	24
4.2 研究の目的及び意義.....	24
5. 使用する医薬品.....	26
5.1.1 医薬品の概要.....	26
5.1.2 予測される副作用.....	29

---

5.1.3	その他の副作用.....	31
5.2	併用制限.....	32
5.2.1	併用制限薬剤.....	32
5.3	併用禁止.....	33
6.	研究対象者の選定方針.....	34
6.1	適格性基準.....	34
6.1.1	選択基準.....	34
6.1.2	除外基準.....	35
6.2	目標症例数.....	36
7.	研究の方法及び期間.....	37
7.1	研究のデザイン.....	37
7.2	研究の方法.....	38
7.2.1	研究実施期間.....	38
7.2.2	研究対象者の研究参加予定期間.....	38
7.2.3	研究対象候補者の選出.....	38
7.2.4	説明と同意.....	38
7.2.5	適格性確認.....	38
7.2.6	症例登録.....	39
7.2.7	盲検化・割付方法.....	39
7.2.8	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応.....	39
7.3	科学的合理性の根拠.....	39
8.	研究薬の入手・保管・廃棄方法.....	41
8.1.1	入手方法.....	41
8.1.2	保管及び管理.....	41
8.1.3	研究薬の処方・投与.....	41
9.	研究対象者への説明と同意の取得.....	49
9.1	説明文書及び同意文書の作成.....	49
9.2	説明事項.....	49
9.3	研究対象者に同意を得る方法.....	50
9.4	代諾者から同意を受ける場合.....	50
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	50
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合.....	51
9.7	同意撤回時の対応.....	51
9.8	説明文書・同意文書の改訂.....	51
10.	評価項目.....	52
10.1	主要評価項目.....	52
10.2	副次評価項目.....	52

---

10.3 有効性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期 .....	52
10.4 安全性評価項目 .....	56
11. 有害事象・疾病等 .....	57
11.1 定義 .....	57
11.1.1 有害事象 .....	57
11.1.2 疾病等 .....	57
11.1.3 重篤な有害事象・疾病等 .....	57
11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等 .....	57
11.2 研究との因果関係の判断方法 .....	57
11.3 予測性の判断方法 .....	58
11.4 有害事象の記録 .....	58
11.5 疾病等の報告 .....	58
11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察 .....	59
12. 観察及び検査項目 .....	60
12.1 研究対象者背景 .....	60
12.2 研究薬投与状況 .....	60
12.3 自他覚所見、血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン .....	60
12.4 臨床検査 .....	61
12.5 その他特殊評価 .....	63
12.6 試料の採取及び測定 .....	64
12.7 中止時 .....	64
12.8 追跡期間中の検査、観察、調査項目 .....	65
13. 統計学的事項 .....	66
13.1 研究対象者の取扱い .....	66
13.1.1 研究対象者の定義 .....	66
13.1.2 解析対象集団の定義 .....	66
13.2 データベース及び症例の固定 .....	66
13.3 解析方法 .....	66
13.4 中間集計 .....	68
13.5 統計解析計画の変更 .....	68
14. 記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項 .....	69
14.1 データの収集 .....	69
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理 .....	69
14.3 記録の保管 .....	69
14.4 記録の保管期間・場所 .....	70
14.5 記録の廃棄方法 .....	70
14.6 他機関への記録、試料の提供 .....	70

---

14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	70
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	71
15.1 原資料.....	71
15.2 原資料等の直接閲覧.....	71
15.3 データマネジメント.....	71
15.4 モニタリング.....	71
15.5 監査.....	71
16. 倫理.....	72
16.1 法令・指針の遵守.....	72
16.2 研究対象者の人権保護.....	72
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	72
16.2.2 匿名化の方法.....	72
16.3 安全性・不利益への配慮.....	73
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	73
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	73
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	73
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	73
17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	74
17.1 研究対象者の費用負担.....	74
17.2 健康被害補償.....	74
17.3 賠償.....	74
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	75
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	75
18.1.1 研究計画書の遵守.....	75
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	75
18.2 定期報告事項及び時期.....	75
18.3 不適合報告.....	75
18.4 厚生労働大臣への報告.....	76
18.5 公表に関する取決め.....	76
18.5.1 研究計画の登録.....	76
18.5.2 研究結果の公表.....	76
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	76
19. 中止と終了.....	77
19.1 研究対象者の参加中止.....	77
19.2 研究全体の中止・中断.....	77
19.3 研究の終了.....	78
19.4 研究終了後の対応.....	78

---

20. 利益相反に関する事項.....	79
20.1 資金提供者.....	79
20.2 利益相反の管理.....	79
20.3 知的財産権.....	79
21. 参考資料及び文献.....	80

## 1. 臨床研究の概要

### 1.1 【概要】

研究課題名	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
研究の目的	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌患者を対象に、ゲムシタビン単独療法を対照として、XYZ 単独療法の生存期間における優越性を検討する。
研究のデザイン	<p>非盲検、多施設共同無作為化比較研究</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>・ FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌患者</p> <p>・ 病理学的に腺癌又は腺扁平上皮癌と診断</p> <p>・ ECOG PS 0-2、年齢 20 歳以上</p> </div> <pre> graph LR     A[説明と文書同意] --&gt; B[登録・割付]     B --&gt; C[研究薬の投与 28 日/1 コース]     C --&gt; D[ゲムシタビン]     C --&gt; E[XYZ] </pre>
研究薬	ゲムシタビン、XYZ
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：全生存期間（OS）</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 無増悪生存期間（PFS）</li> <li>2) 奏効率（RR）</li> <li>3) QOL（EQ-5D）</li> </ol> <p><u>安全性の評価項目</u>：有害事象</p>
対象	<p><u>対象患者</u>：切除不能進行膵癌で FOLFIRINOX 治療に不応となった患者または膵癌術後アジュバント FOLFIRINOX 治療で治療中および治療後 6 ヶ月以内に再発を認めた患者</p> <p><u>選択基準</u>：</p> <p>以下の基準に該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 腺癌又は腺扁平上皮癌と病理学的に確認されている膵癌患者</li> <li>2) FOLFIRINOX 治療（術後アジュバント治療を含む）を受けた膵癌患者（術後アジュバント治療の場合は治療中および治療終了後 6 ヶ月以内に再発を認めた患者）</li> <li>3) ECOG の Performance Status（PS）が 0-2 の患者</li> <li>4) 登録前 2 週間以内の検査値が、以下の基準を満たしている患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>① 白血球数が 3,500 /mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>② 好中球数が 2,000 /mm<sup>3</sup> 以上</li> </ol> </li> </ol>

	<p>③ ヘモグロビン量が 10.0 g/dL 以上</p> <p>④ 血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上</p> <p>⑤ 総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下（但し、閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は 3.0 mg/dL 以下とする）</p> <p>⑥ AST 及び ALT 値が 150 U/L 以下</p> <p>⑦ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下</p> <p>⑧ クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する）  推定式＝体重（kg）×（140－年齢）／72×血清クレアチニン値（mg/dL）  女性の場合は、さらに得られた値を 0.85 倍する。</p> <p>5) 登録前 4 週以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見がない患者</p> <p>6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>7) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者</p>
	<p><u>除外基準</u>：文書同意から登録までに、以下の基準のいずれかに該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。</p> <p>1) 重篤な合併症を有する患者</p> <p>2) 活動性の感染症を有する患者</p> <p>3) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者</p> <p>4) 中枢神経系への転移を有する患者</p> <p>5) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）</p> <p>6) 重度の精神障害を有する患者</p> <p>7) ゲムシタビン及び XYZ の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>9) 現在、他の医薬品や医療機器の治験又は研究に、責任（分担）医師として関わっている患者</p> <p>10) その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者</p>



研究方法	<p>医師は、研究対象者の EDC システムへの登録及び研究薬割付結果に従って研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）を処方する。研究薬は通常診療時と同様の方法で処方し、投与量、投与方法、投与スケジュールは以下のとおりとする。</p> <p>1) 1 コース目の投与開始日</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 登録日より 14 日以内に開始する。</li> <li>② 14 日以内に 1 コース目の投与が開始できない場合は、さらに 14 日延期することを可とするが、登録日から 28 日を超えても投与出来ない場合は研究薬の投与を中止する。</li> </ol> <p>2) 投与スケジュール</p> <p>研究薬投与は day 1、day 8 及び day 15 に行い、day 22 は休薬する。28 日（4 週）を 1 コースとして、研究薬投与の中止基準のいずれかに該当するまで繰り返す。</p> <div data-bbox="507 813 1353 1081" data-label="Diagram"> </div> <p>3) 投与量・投与方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① ゲムシタビン又は XYZ として 1 回 1,000 mg/m<sup>2</sup> を末梢静脈又は中心静脈より 30 分間かけて点滴静注する。</li> <li>② ゲムシタビン又は XYZ の投与量は、EDC システム上で提示された量の前後 100 mg の範囲内とする。</li> <li>③ 研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関で判断する。</li> </ol>
目標症例数	<p>440 例（1 群 220 例）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 一次治療における FOLFIRINOX の生存期間中央値(MST)は 11.1 ヶ月であり、無増悪生存期間(PFS)は 6.4 ヶ月であることから、FOLFIRINOX 増悪後の二次治療としてゲムシタビンが用いられたと仮定すれば、二次治療におけるゲムシタビンの MST は 4.5 ヶ月程度と考えられる。XYZ は FOLFIRINOX 治療後の二次治療として用いられたデータはないものの、作用機序からゲムシタビンと同等以上の効果を示すものと推定され、副作用の発現率減少から投与継続性が向上しているなどの特性を考慮し、XYZ 群 MST を 6.0 ヶ月と仮定する。これはハザード比で 0.75 に相当する。</li> <li>② 登録期間 3 年、追跡期間 1 年とし、優越性仮説を検証するにあたって有意水準を片側 0.025 とする。</li> <li>③ ゲムシタビン群 MST 4.5 ヶ月、XYZ 群 MST を 6 ヶ月、優越性の</li> </ol>

	<p>許容限界をハザード比 0.75 として検出力を 80%としたときに優越性検証に必要な 1 群あたりの症例数は 200 例となる。約 5%の解析除外例を見込み 1 群あたり 220 例とすると、仮説検証についても 80%以上の検出力を確保できることから、2 群合わせて合計 440 例を目標研究対象者数として設定した。</p>
研究実施医療機関	<p>全国 2 施設（予定）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AB 大学病院</li> <li>・ CD 病院 他</li> </ul>
研究実施期間	jRCT 登録～2024 年 3 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2022 年 1 月 31 日
参加期間	同意から最終来院もしくは最終電話連絡まで
併用禁止	<p><b>併用禁止薬剤</b>：研究薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法</li> <li>2) G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合</li> </ol> <p><b>併用禁止療法</b>：研究薬投与期間中は、以下の療法を禁止する。 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など</p> <p><b>併用必須療法</b>：併用必須療法はない。</p> <p><b>併用制限薬剤</b>：研究薬投与期間中は、以下の薬剤の併用を制限する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 核酸アナログ（エンテカビル、テノホビルなど）：化学療法やステロイド投与により、急激な B 型肝炎ウイルス増殖を経て致死的な重症肝炎が発生することが知られている。登録以前の HBV 検査により HBs 抗原陽性と判明している場合、研究薬（ゲムシタビン療法又は XYZ 療法）投与開始 1 週間以上前から予防投与し、研究薬投与期間中は 4 週間ごとに HBV-DNA 定量を実施する。研究薬投与終了後も原則として 12 ヶ月以上継続する。</li> <li>2) 抗生剤：発熱性好中球減少が認められた場合及びその他の感染症に対して、症状に応じて適宜使用し、症状の重篤化を予防する。</li> <li>3) G-CSF（サイトカイン製剤）：好中球減少などが認められた場合、保険適応内で適切に使用し、研究対象者の安全を確保する。</li> <li>4) 5HT3 拮抗剤、ステロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的投与は可とする。</li> <li>5) ステロイド：皮疹やアレルギー反応に対する投与及び予防的投与は可とする。</li> <li>6) オピオイド製剤（モルヒネ、フェンタニルパッチなど）：癌疼痛の緩和を目的とした使用は可とする。</li> <li>7) 合併症及び有害事象の対症療法を目的とした薬剤：使用は可とする。</li> </ol> <p><b>併用制限療法</b>：併用制限療法はない。</p>
統計手法	<p>解析対象集団は、次の通りとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有効性解析対象集団</li> </ol>

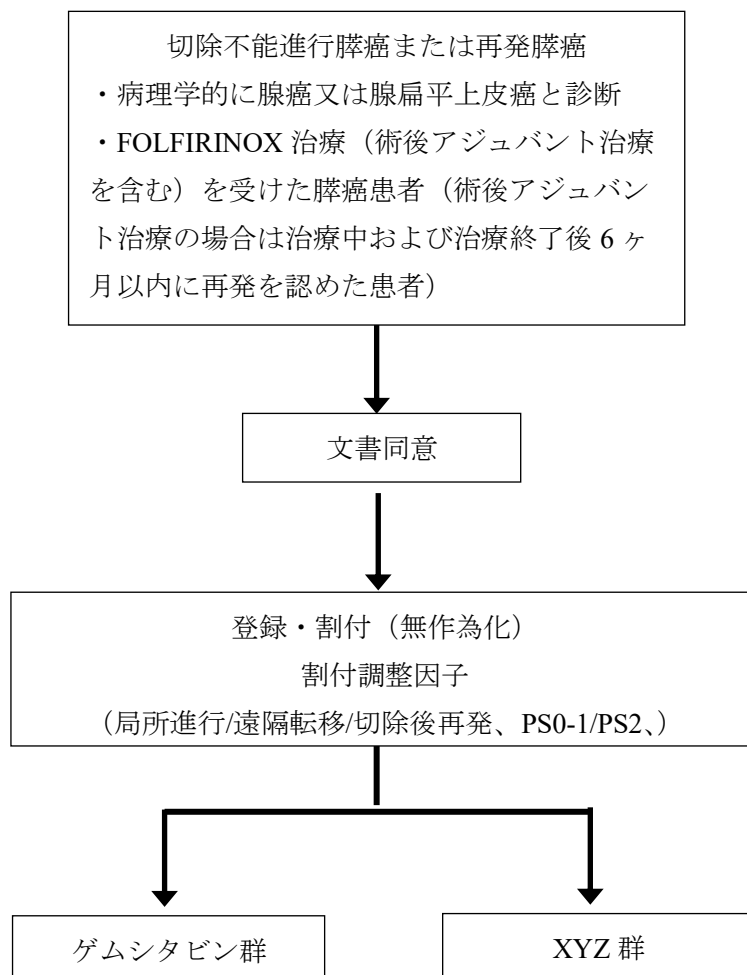
	<p>① 最大の解析対象集団 (FAS) : 本臨床研究に登録された研究対象者のうち、研究薬を割り付けられた研究対象者からなる集団とする。</p> <p>② 研究計画書に適合した対象集団 (PPS) : FAS のうち、以下の違反に該当する研究対象者を除いた集団を PPS とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・選択基準違反</li> <li>・除外基準違反</li> <li>・その他、重大な研究計画書違反</li> </ul> <p>2) 安全性解析対象集団</p> <p>本臨床研究に登録された研究対象者のうち、研究薬が少なくとも 1 回以上投与された研究対象者からなる集団とする。</p> <p><u>主要評価項目の解析 :</u></p> <p>【背景、ベースライン値の特性】</p> <p>各解析対象集団における研究対象者の背景データ及びベースラインの分布及び要約統計量を割付群毎に算出する。名義変数及び順序変数はカテゴリの頻度及び割合を割付群毎に、連続変数は要約統計量を割付群毎に算出する。名義変数にはカイ 2 乗検定、順序変数には Wilcoxon の順位和検定、連続変数には t 検定をそれぞれ行う。</p> <p>【有効性の評価】</p> <p>有効性評価項目の解析は、FAS を主たる解析対象集団とする。なお、別途 PPS でも同様の解析を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間 (OS)</li> </ul> <p>主解析として、ゲムシタビン群と XYZ 群の解析対象集団に対して、割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として層別ログランク検定を行う。</p> <p>割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、割付群のハザード比の両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p>各割付群について、累積生存割合、50%生存期間、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに、Greenwood の公式を用いて累積生存割合などの両側 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、割付調整因子と割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p><u>副次評価項目の解析 :</u></p> <p>1) 無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>全生存期間 (OS) と同様の解析を実施する。</p> <p>2) 奏効率 (RR)</p> <p>測定可能病変を有する研究対象者に対し、奏効率及びその両側 95%信頼区間を割付群毎に算出する。さらに、奏効率の割付群間のオッズ比及びその 95%信頼区間も算出する。割付群毎に、最良総合評価の頻度集計を行う。</p> <p>3) QOL (EQ-5D<sup>9)</sup>)</p>
--	---

	解析変数について群別、時点別の平均と標準誤差を時系列的に算出する。また、分散分析型の手法にて群間比較を行う。
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関</p> <p>AB 大学病院 消化器内科 教授 山田 太郎</p> <p>代表機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>AB 大学病院 消化器内科 佐藤 二郎</p> <p>データマネジメント担当機関</p> <p>株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関</p> <p>株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関</p> <p>株式会社△△ 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関</p> <p>株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師</p> <p>CD 病院 消化器内科 鈴木 一郎</p> <p>共同研究機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>CD 病院 消化器内科 吉田 三郎</p>

---



## 1.2 【概略図（フロー図）】

対象：切除不能進行膵癌および再発膵癌患者



### 1.3 【研究スケジュール】

表 1-1 研究スケジュール

観察検査項目	スクリーニング期間		投与期間 (1 サイクル=28 日間)				投与期間終了 後		
	登録前 28 日以内	登録前 14 日以内	Day 1	Day 8	Day 15	Day22	中止時	追跡 期間	
			登録 /Visit	Visit	Visit	Visit	Visit		
同意取得	◎※1								
研究対象者背景	◎※2								
無作為化		◎※2							
研究薬投与			Day1	Day8	Day15				
病変の測定	◎※3		●※4						
腫瘍マーカー		◎	●※4						
血液学的検査		◎	◎※5	◎※5	◎※5	◎※6	◎		
血液生化学検査		◎	◎※5	◎※5	◎※5	◎※6	◎		
CRP		◎, ◎※2							
B 型肝炎血清検査		◎	4 週間ごとに実施 (投与前検査が陽性だった方)						
C 型肝炎血清検査、HIV 検査		◎							
クレアチニンクリアランス		◎							
心電図	◎		◇						
胸部単純 X 線など	◎		●						
診察		◎	◎※5	◎※5	◎※5	◎※6	◎		
身長、体重、体温、血圧		▲※2	◇						
PS		◎※2	◇				◎		
QOL (EQ-5D) <sup>9)</sup>			◎※5, 7						
併用薬、併用療法の確認									
有害事象									

◎：必須

●：研究薬投与開始後、6週毎に実施する。ただし、前後2週間を許容範囲とする。

◇：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

▲：身長および体重 は必須とする。

---

※1：本臨床研究に関する全ての調査・観察・検査は、研究対象者から文書による同意を得た後に実施する。

※2：登録時に実施する。

※3：測定可能病変を有する研究対象者においては、登録前 28 日以内に実施する。

※4：副次評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1 基準による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかにかかわらず、全症例とも画像検査および腫瘍マーカーを、増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで行う。

※5：研究薬投与前日又は当日（研究薬投与前）に実施する。当該コース終了などにより研究薬投与スケジュールにずれが生じた場合でも、研究薬投与前日又は当日（研究薬投与前）に実施する。

※6：2 コース目以降は、day22 を実施（来院）しなくても良い。

※7：膵癌の増悪が認められるまでは必須とする。研究薬投与中止時、膵癌増悪後も可能な限り実施する。研究薬投与開始前は登録時～研究薬投与開始前、研究薬投与期間中は前後 2 週間、研究薬投与終了（中止）時は終了（中止）後 2 週間以内（後治療の開始前）、進行膵癌増悪後は前後 1 ヶ月の範囲で調査する。

※8：研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の 2 週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の 3 週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。

有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与 2 週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。

\* 研究薬投与中止時は、臨床検査、PS、経口摂取の可否、QOL を可能な限り調査する。

QOL は当該研究対象者における研究中止後も、治療開始日（1 コース目の Day1）を起点として、6 週後、12 週後、24 週後、以降 24 週毎に調査する。ただし、膵癌増悪後は必須としない。

## 2. 略号、用語一覧

ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
ALT	ALanine amino Transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	ASpartate amino Transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CR	Complete response	完全奏効
CRB	Certified Review Board	認定臨床研究審査委員会
CT	Computed tomography scanning	コンピュータ断層撮影
CTCAE v5.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0	有害事象 共通用語規準 第5版
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EDC	Electronic Date Capture	電子的データ収集システム
5-FU	5-Fluorouracil	フルオロウラシル
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDR	Fixed dose rate infusion	定速静注法
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
JCOG/JSCO	Japan Clinical Oncology Group/ Japan Society of Clinical Oncology	日本臨床腫瘍研究グループ/日本癌治療学会
jRCT	japan registry of clinical trials	臨床試験登録データベース
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像診断
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
NE	Not Evaluable	評価不能
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression-free Survival	無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
PS (ECOG)	Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group)	一般状態
RECISTv1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
QOL	Quality of life	生活の質
PR	Partial response	部分奏効
RR	Response rate	奏効率
SD	Stable disease	安定
TTP	Time to progression	無増悪期間
X-P	X-ray photograph	X線写真
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -Glutamyl Trans Peptidase	$\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ



---

### 3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

#### 3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 消化器内科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 消化器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

#### 3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 消化器内科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

#### 3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

---

### 3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

### 3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

### 3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

---

#### 3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

#### 3.3.5 効果安全性評価委員会委員長

EF 大学付属病院 腫瘍内科 教授

佐藤 芳雄

【役割及び責任】

本臨床研究の実施関係者から独立して効果安全性評価委員会を開催し、本臨床研究の進捗、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価する。

【連絡・問い合わせ先】

EF 大学付属病院 腫瘍内科

住所：大阪府大阪市●●1-1-1

電話：06-6100-XXXX

---

## 4. 研究の背景と実施の目的及び意義

### 4.1 背景

#### 4.1.1 膵臓

膵臓は胃の後部に位置している長さ 15cm 前後の細長い臓器であり、幅 5cm 厚さ 2cm 程度の膵頭部（頭部）・膵体部・膵尾部（尾部）の 3 部位に分けられる。膵頭部は十二指腸・胆管・門脈・下大静脈に、膵体部は脾動静脈・胃・大動脈に、膵尾部は脾臓・腎臓・大腸に隣接している。膵臓全体では、胃・十二指腸・小腸・大腸・肝臓・胆嚢・脾臓などの他の臓器に囲まれている。

膵臓は血流及び神経分布が豊富であり、外分泌機能（アミラーゼ、リパーゼ、トリプシノーゲンを含んだ膵液の産生）及び内分泌機能（血糖の調節に必要なインスリン、グルカゴンなどホルモンの産生）がある。内分泌機能は、膵臓中に点在するランゲルハンス島が担い、膵液は膵体部に網目状にめぐらされている膵管を通して十二指腸に分泌される。

#### 4.1.2 膵癌の罹患率及び死亡率

年齢別の膵癌罹患率は60歳ごろから増加し、高齢になるにつれて高くなると報告されている<sup>1)</sup>。また、膵癌の死亡率は、女性と比較して男性が約1.1倍と報告されている<sup>1)</sup>。膵癌の罹患率と死亡率はほぼ等しく、膵癌患者の生存率が低いことが示唆される。

膵癌は代表的な難治性の癌で、5 年生存率は7～8%と推測されている<sup>1)2)</sup>。本邦における2017 年の癌による死亡者数は約373,000人、そのうち膵癌による死亡者数は約34,000人であり、癌死の第4位となっている<sup>1)2)</sup>。

#### 4.1.3 膵癌の危険因子

膵癌の危険因子として、膵癌家族歴、家族性膵癌、糖尿病、膵疾患（慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵嚢胞）、肥満、喫煙、大量飲酒などが知られている<sup>3)</sup>。

##### 4.1.3.1 膵癌家族歴、家族性膵癌

膵癌患者の3～8.7%は膵癌家族歴がある。近親者に膵癌患者が多いほど膵癌の発生リスクは増加し、第一度近親者（親・兄弟姉妹・子）の膵癌患者数が増えると、1人: 4.5倍、2人: 6.4倍、3人以上: 32倍と発生リスクが高くなる。生涯の膵癌発生割合も、それぞれ6%、8-12%、40%と高率である。第一度近親者に、2人以上の膵癌罹患者がいる家系は膵癌の発生リスクが特に高く家族性膵癌家系と定義される。家族性膵癌家系では、50歳未満に発症した膵癌罹患者がいると膵癌の罹患リスクが9.31倍と増加し<sup>3)</sup>、第二度近親者（祖父母、孫、おじ・おば、姪・甥など）以内にも膵癌罹患者が多い。原因としてBRCA1/2, PALB2, CDKN2A, LKB1/STK11, PRSS1, ATMなどの遺伝子変異との関連性が示唆されている<sup>3)</sup>。

---

#### 4.1.3.2 糖尿病

メタ解析によると、2型糖尿病患者では、膵癌の発生リスクは1.94倍と高い。糖尿病発症からの期間により発生リスクは異なっており、1年未満：5.38倍、1-4年：1.95倍、5-9年：1.49倍、10年以上：1.47倍となり、特に新規発症や急激な増悪後に膵癌が発見される。喫煙・慢性膵炎も、糖尿病患者における膵癌の発生リスクを増加させる。糖尿病治療薬の関与は一致した見解は得られておらず、メタ解析でも有意な影響は認めていない<sup>3)</sup>。

#### 4.1.3.3 肥満

肥満と膵癌について、メタ解析によるとBMIが5 kg/m<sup>2</sup>増加で1.10倍、ウエスト周囲10cm増加で1.11倍、ウエスト・ヒップ比の0.1単位の増加で1.19倍、膵癌の発生リスクが増加する。また男性ではBMI 35kg/m<sup>2</sup>以上で1.49倍、女性では40kg/m<sup>2</sup>以上で2.76倍と膵癌の発生リスクが増加し、コホート研究でも20歳代にBMI 30kg/m<sup>2</sup>以上の男性はBMI正常集団に比べ3.5倍、ほかのコホート研究でも男性でBMI 30kg/m<sup>2</sup>以上の場合、BMI 23-24.9 kg/m<sup>2</sup>と比べて1.71倍と膵癌の発生リスクは増加した<sup>3)</sup>。

#### 4.1.3.4 膵疾患（慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、膵嚢胞）

メタ解析では慢性膵炎での膵癌の発生リスクは13.3倍と高い。診断後2年以内は潜在する膵癌によって慢性膵炎と診断されている可能性が否定できないが、日本国内にて慢性膵炎と診断された後2年以上経過した症例の全国調査が行われ、標準化罹患比は11.8であり経過観察期間に応じて膵癌の罹患割合が増加していた。禁酒や、膵切除術・ドレナージを含めた外科的治療により膵癌の発生は有意に減少する<sup>3)</sup>。

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)は、膵癌の発癌母地となり得る。形態分類別では主膵管型の方が分枝型より悪性化リスクが高く、病理組織学的には胃型、腸型、膵胆道型、好酸性細胞型の亜分類のなかで膵胆道型が最も管状腺癌の発生が多く5年生存率も不良である<sup>3)</sup>。

CTやMRIで膵嚢胞と診断された場合の膵癌の発生リスクは、膵嚢胞がない人の約3倍である<sup>3)</sup>。

#### 4.1.3.5 喫煙

日本人におけるメタ解析では、喫煙による膵癌の発生リスクは1.68倍で、一日の喫煙本数や喫煙期間に相関して増加し、禁煙してからの期間が長いほど減少した。また喫煙は遺伝性膵炎、糖尿病、肥満などの他のリスクファクターによる膵癌のリスクを増加させる<sup>3)</sup>。

#### 4.1.3.6 大量飲酒

大量飲酒者(エタノール換算 37.5g/日以上)では膵癌の発生リスクが1.22倍増加し、中等量以下では有意な増加は認めなかった<sup>3)</sup>。

---

#### 4.1.3.6 その他

職業(塩素化炭化水素の曝露)、血液型(非 O 型)、ヘリコバクター・ピロリ感染や胃潰瘍の既往、B 型肝炎ウイルス感染(HBs 抗原陽性者では HBe 抗原陽性・HBV-DNA 高値)などで増加する<sup>3)</sup>。

#### 4.1.4 膵癌の分類

膵癌は組織学的には、外分泌腫瘍と内分泌腫瘍とに分けられる。さらに外分泌腫瘍は、嚢胞腫瘍、膵管内腫瘍、異型過形成及び上皮内癌、浸潤性膵管癌、腺房細胞腫瘍に細分化される。

組織学分類がなされた膵癌の約90%は浸潤性膵管癌であり、その中で最も頻度の高い組織型は管状腺癌である。

#### 4.1.5 膵癌初期の自覚症状及び早期診断

膵癌の78%が膵頭部に残り22%が体尾部に発生する。初発症状として、腹痛（78～82%）、早期膨満感（62%）、黄疸（56～80%）、体重減少（66～84%）、背部痛（48%）などがある。膵頭部癌は膵体尾部に比べ、黄疸症状を伴うため早期に発見される傾向がある。診断の半年前から25%の患者で腹部違和感の症状を認める。また、糖尿病は膵癌の60～81%に認め、糖尿病診断後2年以内に膵癌と診断されることが多い。糖尿病の増悪を契機に診断された割合は4～5%である<sup>3)</sup>。

これらの症状は他の腹部疾患で認められるものであり、膵癌特異性が低いため、画像診断の進歩がみられる現在においても早期診断が困難である。そのため、膵癌であると診断された時点では既に高度に進行しており、手術が困難なほど周囲の臓器に転移している患者も少なくない。

#### 4.1.6 膵癌患者の生存期間を延長するための治療

膵癌患者の生存率が不良な要因は、膵癌特異的な自覚症状がないため、多くの患者が腹痛、黄疸、糖尿病の悪化などを膵癌以外の疾患と捉え、検査・治療のために医療機関を受診するまでの期間が長くなること。また、医療機関を受診し精密検査をした時点では、膵癌サイズが大きく、リンパ節や別の臓器への転移が認められ、切除不能な進行癌と診断されることが多いこと。さらに、治癒切除が行われた膵癌患者においても、膵癌の遺存、リンパ節などからの転移、術後化学療法の効果の程度などにより、術後早期の再発が多いためと考えられている。

---

従って、膵癌患者の生存期間を延ばすには、膵癌検査受診の啓発及び治癒切除における外科手技や機器などの向上に加えて、放射線療法や化学療法など手術療法以外の発展が必須であるが、十分な治療効果を有する治療法は未だ存在しないのが現状である。

#### 4.1.7 膵癌に対する化学療法

膵癌の治療としては、切除が唯一治癒の期待される治療であるが、切除可能例は膵癌患者の20-30%程度とされ、根治切除後も再発が極めて多いのが現状である<sup>3)</sup>。海外では、術後アジュバント治療として、FOLFIRINOXとゲムシタビンの比較試験が実施され、全生存期間の中央値は、FOLFIRINOX 療法群の54.4ヶ月に対して、ゲムシタビン群では35.0ヶ月( $P=0.003$ )とFOLFIRINOX療法群で有意に生存期間の延長が認められている<sup>10)</sup>。

膵癌治療において、化学療法は切除不能および切除後の再発例に対して標準治療として行われている<sup>3)</sup>。進行膵癌患者に対する標準治療は、従来、フルオロウラシル (5-FU) を中心とした化学療法であったが、その治療成績は十分に満足できるものではなかった<sup>4-6)</sup>。

現在では、局所進行/遠隔転移切除不能膵癌患者に対して推奨される一次化学療法は複数の治療選択肢 (FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビンおよびナブパクリタキセルの併用療法、ゲムシタビン単剤治療、S-1 単剤治療)<sup>7,8)</sup>に加えて遠隔転移切除不能膵癌患者はゲムシタビンおよびエルロチニブ併用療法があり、患者の年齢や体調 (PS) などの諸条件により治療が行われている<sup>3)</sup>。一次化学療法にてゲムシタビン関連レジメンを実施した後の二次化学療法については、複数の比較試験やメタアナリシスの結果、フルオロウラシル関連レジメンの実施が提案されている<sup>3)</sup>。一次化学療法にてフルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法に関する比較試験はないが、一次化学療法として確立している FOLFIRINOX 療法や S-1 単剤療法は、そのもととなるランダム化比較試験において多くの患者が二次化学療法としてゲムシタビン関連レジメンを実施している<sup>3)</sup>。

##### 4.1.7.1 ゲムシタビン療法：標準治療

ゲムシタビンは、代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤である。

海外において、1997年に、進行膵癌患者を対象としたゲムシタビン療法と5-FU療法との第Ⅲ相比較試験が実施され、ゲムシタビン群が5-FU群に比べて、生存期間及び症状緩和効果に関して有意に優れていたと報告された (生存期間中央値 (以下、「MST」と略す) : ゲムシタビン群5.7ヶ月、5-FU群4.4ヶ月、 $p=0.0024$ 、症状緩和効果 : ゲムシタビン群23.8%、5-FU群4.8%、 $P=0.00022$ 、奏効率 : ゲムシタビン群5.4%、5-FU群 : 0%、 $P=0.077$ )<sup>4)</sup>。この報告により、欧米においては進行膵癌に対してゲムシタビン療法が標準治療として使用され始めた。

本邦においてもゲムシタビン療法に関する第Ⅰ相試験が実施され、奏効率18.2% (2例/11例) であったことから、膵癌に対する適応が2001年4月に追加承認され、現在、標準治療として使用されている。

---

本邦におけるゲムシタビンの効能・効果は、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫である。

ゲムシタビンの用法・用量は、膵癌では、通常、成人には、ゲムシタビンとして1回 1,000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬し、これを1コースとして投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

#### 4.1.7.2 XYZ 療法

XYZ は、代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり、ゲムシタビンの 4 位の水酸基をカルボン酸エステルにすることで、腫瘍移行性を高めた化合物である（架空の化合物です）。

本邦における遠隔転移を有する進行膵癌患者を対象とした前期第Ⅱ相試験の結果は、奏効率 21.1%（4 例/19 例）、TTP77 日（2.6 ヶ月）、MST169 日（5.6 ヶ月）7)であった。後期第Ⅱ相試験では、奏効率 37.5%（15 例/40 例）、TTP 113 日（3.8 ヶ月）、MST 281 日（9.4 ヶ月）であった。第Ⅱ相合計の奏効率は 32.2%（19 例/59 例）であったことから、2017 年 8 月に膵癌に対する適応が追加承認された。

本邦における XYZ の効能・効果は、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌である。

XYZ の用法・用量は、膵癌では、通常、成人患者には、XYZ として 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬し、これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

## 4.2 研究の目的及び意義

本邦において、ゲムシタビンは 2001 年 4 月に、XYZ は 2017 年 8 月に膵癌の適応が得られ、それぞれ膵癌患者に対して使用されているものの、これまでにゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法を、直接、比較検討した臨床データの報告はない。

現在、膵臓がん診療ガイドラインでは一次治療として、ゲムシタビン単剤療法、S-1 単剤療法、FOLFIRINOX 療法およびゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法が推奨されているが、PS などの全身状態が良好であれば FOLFIRINOX 療法 やゲムシタビン+ナブパクリタキセル 併用療法が優先的に選択されているのが現状である。さらに、二次治療としては、一次治療の FOLFIRINOX はフルオロウラシル関連レジメンであるためゲムシタビン関連レジメンが、一次治療のゲムシタビン+ナブパクリタキセル施行例にはフルオロウラシル関連レジメンを用いることが検討されている。

以上のことから、FOLFIRINOX 施行例に対する二次治療は、事実上ゲムシタビン単独療法が標準治療として考えられているが、FOLFIRINOX 施行例に対する二次治療としてゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法を比較検討した試験は実施されていない。ゲムシタビンおよび XYZ は、ともに代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であるが、XYZ は腫瘍選択性を高めた薬剤であることから、XYZ の有効性および安全性はゲムシタビンと同等あるいはそれ以上であることが



---

期待されている。本臨床研究においては、より一般臨床に近い知見を集めるとともに、FOLFIRINOX 療法を受けた切除不能進行膵癌患者および切除後再発膵癌患者に対して、ゲムシタビン単独療法あるいは XYZ 単独療法のどちらが優れた治療法であるのかを比較検討することを目的に、非盲検、多施設共同無作為化比較研究を計画した。

## 5. 使用する医薬品

### 5.1.1 医薬品の概要

<研究薬（ゲムシタビン）の概要>

製造元	○×製薬株式会社
研究薬名（一般名）	ゲムシタビン
薬効分類	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
規制区分	製剤：劇薬、処方箋医薬品 有効成分：劇薬
剤形	凍結乾燥剤（注射剤）
規格・含量	1 バイアル中のゲムシタビン含有量 200mg バイアル：228mg（ゲムシタビンとして 200mg） 1g バイアル：1140mg（ゲムシタビンとして 1000mg）
貯法	室温保存
使用期限	3 年（外箱及びラベルに表示）
効能・効果	非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫
作用機序	<p>ゲムシタビンはヌクレオシド能動輸送体を介して細胞内に入る。細胞内で、ゲムシタビンはデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジンリン酸（dFdCMP）になる。さらに、その後、ジフルオロシチジン二リン酸と三リン酸（dFdCDPとdFdCTP）に変換される。全体的にはDNAへの同化や影響はシタラビンに似ている。</p> <p>しかし、抑制の反応速度、作用部位、DNAへの取込み様式、さらには臨床活性のスペクトルがシタラビンと異なる。シタラビンとは違い、ゲムシタビンの細胞毒性は細胞周期のS 期に限定されず、飽和状態の細胞にも対数増殖期にある細胞にも等しく効果を示す。毒性はDNA合成に対するいくつかの効果が重なった結果生じていると思われる。</p> <p>dFdCTP はdCTPと競合して、DNAポリメラーゼの活性を弱く阻害する。</p> <p>dFdCDP はリボヌクレオチド還元酵素を強力に阻害し、DNA 合成に必須なデオキシヌクレオシドを枯渇させる。</p> <p>dFdCTP は DNA に取り込まれ、さらにもう一塩基、ヌクレオチドが取り込まれると DNA 合成が停止する。DNA に組</p>

	<p>み込まれた dFdCMP は修復に対して抵抗性を示すので、この“余分な”ヌクレオチドは、dFdCTP を DNA 修復酵素から隠すのに重要な役割を担っているように思われる。</p> <p>dFdCTP の DNA への取込みは、ゲムシタビンによるアポトーシス誘導に必須である。</p>
用法・用量	<p>非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対しては、通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。</p>
注射剤の調製法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。</li> <li>・ 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるため、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。</li> </ul>
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 高度な骨髄抑制のある患者</li> <li>2) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者</li> <li>3) 胸部への放射線療法を施行している患者</li> <li>4) 重症感染症を合併している患者</li> <li>5) 本剤の成分に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者</li> <li>6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</li> </ol>
本臨床研究における研究薬の入手方法	<p>通常の保険診療時に準じる。</p>
保険適応の有無	<p>本臨床研究の対象は本臨床研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。</p>

< 研究薬（XYZ）の概要 >

製造元	△□製薬株式会社
研究薬名（一般名）	XYZ
薬効分類	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
規制区分	製剤：劇薬、処方箋医薬品 有効成分：劇薬
剤形	注射液
規格・含量	1 バイアル中の XYZ 含有量 500mg バイアル：500mg 含有
貯法	室温保存
使用期限	3 年（外箱及びラベルに表示）
効能・効果	胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌
作用機序	<p>XYZ は腫瘍環境においてエステラーゼで加水分解され、活性本体であるゲムシタビンとして、ヌクレオシド能動輸送体を介して細胞内に入る。細胞内で、XYZ はデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジン一リン酸（dFdCMP）になる。さらに、その後、ジフルオロシチジン二リン酸と三リン酸（dFdCDP と dFdCTP）に変換される。全体的には DNA への同化や影響はシタラビンに似ている。</p> <p>しかし、抑制の反応速度、作用部位、DNA への取込み様式、さらには臨床活性のスペクトルがシタラビンと異なる。シタラビンとは違い、XYZ の細胞毒性は細胞周期の S 期に限定されず、飽和状態の細胞にも対数増殖期にある細胞にも等しく効果を示す。毒性は DNA 合成に対するいくつかの効果が重なった結果生じていると思われる。dFdCTP は dCTP と競合して、DNA ポリメラーゼの活性を弱く阻害する。</p> <p>dFdCDP はリボヌクレオチド還元酵素を強力に阻害し、DNA 合成に必須なデオキシヌクレオシドを枯渇させる。</p> <p>dFdCTP は DNA に取り込まれ、さらにもう一塩基、ヌクレオチドが取り込まれると DNA 合成が停止する。DNA に組み込まれた dFdCMP は修復に対して抵抗性を示すので、この“余分な”ヌクレオチドは、dFdCTP を DNA 修復酵素から隠すのに重要な役割を担っているように思われる。</p> <p>dFdCTP の DNA への取込みは、XYZ によるアポトーシス誘導に必須である。</p>

	XYZ の代謝拮抗性作用機序は、DNA 合成過程における CDP re-ductase レベルと DNA polymerase レベルでの阻害によると考えられている。最近では、本剤が DNA 合成能の低下した stationary phase の白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている。
用法・用量	胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌に対しては、通常、成人には XYZ として 1 回 1000mg/m <sup>2</sup> を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。 なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 高度な骨髄抑制のある患者</li> <li>(2) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者</li> <li>(3) 胸部への放射線療法を施行している患者</li> <li>(4) 重症感染症を合併している患者</li> <li>(5) 本剤の成分に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</li> </ul>
本臨床研究における研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本臨床研究の対象は本臨床研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

### 5.1.2 予測される副作用

#### <研究薬（ゲムシタビン）の概要>

以下の「重大な副作用」「その他の副作用」と同様の傷病もしくはその兆候（臨床検査の以上を含む）。

#### <研究薬（XYZ）の概要>

以下の「重大な副作用」「その他の副作用」と同様の傷病もしくはその兆候（臨床検査の以上を含む）。

---

#### 5.1.2.1 主な副作用

＜研究薬（ゲムシタビン）の概要＞

- 1) 骨髄抑制（白血球減少（72.6%）、好中球減少（69.2%）、血小板減少（41.4%））
- 2) 貧血（ヘモグロビン減少（66.5%）、赤血球減少（52.6%））
- 3) 間質性肺炎（1.0%）
- 4) アナフィラキシー（0.2%）
- 5) 心筋梗塞（0.2%）
- 6) うっ血性心不全（頻度不明）
- 7) 肺水腫（頻度不明）
- 8) 気管支痙攣（頻度不明）
- 9) 成人呼吸促迫症候群（ARDS、頻度不明）
- 10) 腎不全（0.2%）
- 11) 溶血性尿毒症症候群（0.2%）
- 12) 皮膚障害（頻度不明）
- 13) 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）
- 14) 白質脳症（頻度不明）

＜研究薬（XYZ）の概要＞

- 1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害（汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等）
- 2) ショック（頻度不明）
- 3) 消化管障害（消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（いずれも頻度不明））
- 4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）
- 5) 急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）
- 6) 中枢神経系障害（脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等の中枢神経系障害（頻度不明））

### 5.1.3 その他の副作用

＜研究薬（ゲムシタビン）の概要＞

副作用分類	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST 上昇）
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽	PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、 $\gamma$ -GTP 上昇、ウロビリノ尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛、そう痒感	蕁麻疹
注射部位	注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）		
血管障害		末梢性血管炎	末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）、放射線照射リコール反応注、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感	眼底出血、眼脂、無力症、顔面浮腫

＜研究薬（XYZ）の概要＞

副作用分類	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹等	脱毛、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系			倦怠感、頭痛等	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の 場合、頻尿、 排尿痛、膀胱 炎、血尿等の膀胱 刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性 静脈炎

## 5.2 併用制限

以下の薬剤は、研究薬投与期間中、併用を制限とする。

### 5.2.1 併用制限薬剤

(1) 核酸アナログ（エンテカビル、テノホビルなど）：

化学療法やステロイド投与により、急激な B 型肝炎ウイルス増殖を経て致死的な重症肝炎が発生することが知られている。

登録以前の HBV 検査により HBs 抗原陽性と判明している場合、研究薬（ゲムシタビン療法又は XYZ 療法）投与開始 1 週間以上前から予防投与し、研究薬投与期間中は 4 週間ごとに HBV-DNA 定量を実施する。研究薬投与終了後も原則として 12 ヶ月以上継続する。

(2) 抗生剤：

発熱性好中球減少が認められた場合及びその他の感染症に対して、症状に応じて適宜使用し、症状の重篤化を予防する。

(3) G-CSF（サイトカイン製剤）：

好中球減少などが認められた場合、保険適応内で適切に使用し、研究対象者の安全を確保する。

(4) 5HT3 拮抗剤、ステロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的投与は可とする。

(5) ステロイド：皮疹やアレルギー反応に対する投与及び予防的投与は可とする。

(6) オピオイド製剤（モルヒネ、フェンタニルパッチなど）：

癌疼痛の緩和を目的とした使用は可とする。

(7) 合併症及び有害事象の対症療法を目的とした薬剤：使用は可とする。



---

**【設定根拠】**

被験者の安全性確保に必要であるため、対症療法あるいは副作用に対する処置として使用可能とした。

### 5.3 併用禁止

以下の薬剤及び療法は、研究薬投与期間中、併用を禁止する。

- (1). 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法
- (2). 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など
- (3). G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合

**【設定根拠】**

- (1)(2) 有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため。
- (3) 安全性の評価に影響を及ぼすと考えられるため。

---

## 6. 研究対象者の選定方針

### 6.1 適格性基準

#### 6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 腺癌又は腺扁平上皮癌と病理学的に確認されている患者
- 2) 膵癌に対して FOLFIRINOX 治療（術後アジュバント治療を含む）が成された患者（術後アジュバント治療の場合は治療中および治療終了後 6 ヶ月以内に再発を認めた患者）
- 3) ECOG の Performance Status (PS) が 0 から 2 の患者
- 4) 登録前 2 週間以内の検査値が、以下の基準を満たしている患者
  - ① 白血球数が 3,500 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 好中球数が 2,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ ヘモグロビン量が 10.0 g/dL 以上
  - ④ 血小板数が 100,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ⑤ 総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以下（但し、閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は 3.0 mg/dL 以下とする）
  - ⑥ AST 及び ALT 値が 150 U/L 以下
  - ⑦ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下
  - ⑧ クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 法の推定式を用いる。  
実測値がある場合は実測値を優先する）  
推定式＝体重（kg）×（140－年齢）／72×血清クレアチニン値（mg/dL）  
女性の場合はさらに得られた値を 0.85 倍する。
- 5) 登録前 4 週以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見がない患者
- 6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 7) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者

#### 【設定根拠】

- 1) 解析対象集団となる研究対象者の病理学的な特徴を統一する観点から設定した。
- 2) ゲムシタビンは FOLFIRINOX 治療後の標準療法と考えられるため、FOLFIRINOX 治療が成された患者を設定した。
- 3) 外来通院による治療を想定し、歩行可能である患者を研究対象者として選択する観点から設定した。
- 4) 化学療法（ゲムシタビン療法、XYZ 療法）による骨髄抑制などの血液障害、肝機能障害及び腎機能障害などが生じる恐れがより低い患者を研究対象者として選択するために設定した。特に骨髄抑制傾向が認められる患者においては、化学療法開始後に骨髄抑制が悪化し致命的になることがあるため設定した。

- 
- 5) 化学療法（ゲムシタビン療法、XYZ 療法）による心毒性が生じる恐れがより低い患者を研究対象者として選択し、研究対象者となる患者の安全性を確保する観点から設定した。
  - 6) 個人の同意が成立する年齢及び能力を考慮して設定した。
  - 7) 倫理的配慮の観点から設定した。

### 6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- 1) 重篤な合併症を有する患者
- 2) 活動性の感染症を有する患者
- 3) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者
- 4) 中枢神経系への転移を有する患者
- 5) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）
- 6) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者
- 7) 胸部への放射線療法を施行している患者
- 8) 重度の精神障害を有する患者
- 9) ゲムシタビン及び XYZ の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- 11) 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に参加している患者
- 12) その他、研究責任（分担）医師が不適当であると判断した患者

#### 【設定根拠】

- 1) 本臨床研究への参加より重篤な合併症に対する治療を優先させるべきであり、化学療法（ゲムシタビン療法、XYZ 療法）により合併症の悪化の可能性もあると想定し設定した。
- 2) 本臨床研究における化学療法（ゲムシタビン療法、XYZ 療法）開始後に骨髄抑制及び他の感染症などが生じる可能性が高いため設定した。
- 3) 膵癌の進行度が高い、他の疾患の合併の可能性などが想定され、本臨床研究への参加より他の治療を優先すべきと考えられるため設定した。
- 4) 膵癌の進行度が高い、高い QOL を維持するため本臨床研究への参加より緩和ケアなど他の治療を優先すべきと考えられる。また QOL 調査や外来通院自体が困難となる可能性があるため設定した。
- 5) 膵癌にのみ焦点を絞って本臨床研究を実施するため、他臓器の癌の影響を受けないように設定した。
- 6) 添付文書において禁忌として設定されている

- 
- 7) 添付文書において禁忌として設定されている
  - 8) 本臨床研究への参加より重度な精神障害に対する治療を優先させるべきであり、本臨床研究の QOL 調査などが困難となる可能性や本臨床研究期間中に精神疾患の悪化の可能性があるため設定した。
  - 9) 本臨床研究実施期間中に重篤な過敏症が再発する恐れがあり、添付文書において禁忌として設定されている添付文書において禁忌として設定されている。
  - 10) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

## 6.2 目標症例数

440 例

### 【設定根拠】

- ① 一次治療における FOLFIRINOX の生存期間中央値(MST)は 11.1 ヶ月であり、無増悪生存期間(PFS)は 6.4 ヶ月であることから、FOLFIRINOX 増悪後の二次治療としてゲムシタビンが用いられたと仮定すれば、二次治療におけるゲムシタビンの MST は 4.5 ヶ月程度と考えられる。XYZ は FOLFIRINOX 治療後の二次治療として用いられたデータはないものの、作用機序からゲムシタビンと同等以上の効果を示すものと推定され、副作用の発現率減少から投与継続性の向上などの特性を考慮し、XYZ 群 MST を 6.0 ヶ月と仮定する。これはハザード比で 0.75 に相当する。
- ② 登録期間 3 年、追跡期間 1 年とし、優越性仮説を検証するにあたって有意水準を片側 0.025 とする。
- ③ ゲムシタビン群 MST 4.5 ヶ月、XYZ 群 MST を 6.0 ヶ月、優越性の許容限界をハザード比 0.75 として検出力を 80%としたときに優越性検証に必要な 1 群あたりの症例数は 200 例となる。約 5%の解析除外例を見込み 1 群あたり 220 例とすると、仮説検証についても 80%以上の検出力を確保できることから、2 群合わせて合計 440 例を目標研究対象者数として設定した。

---

## 7. 研究の方法及び期間

### 7.1 研究のデザイン

非盲検、多施設共同無作為化比較研究

#### 【設定根拠】

膵癌領域では有効な薬剤が少ないため、XYZを含め、より多く種類の膵癌に適応を有する抗悪性腫瘍剤のエビデンスを得ることは重要である。

ゲムシタビンは2001年4月に、XYZは2017年8月に膵癌の適応が得られた代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり、それぞれ膵癌患者に対して使用されている。ゲムシタビンとXYZには、剤形（ゲムシタビン：凍結乾燥剤（注射剤）、XYZ：注射液）、注射剤の調整法（ゲムシタビンのみ調整）などの相違がある。

XYZは、後期第Ⅱ相試験の結果から、ゲムシタビンと同等あるいはそれ以上の有効性が期待できる薬剤である。しかし、これまでに進行膵癌患者のFOLFIRINOX施行例を対象とした二次治療で、ゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法を直接比較した本邦からの報告はない。

本臨床研究の結果、ゲムシタビン及びXYZの有効性並びに安全性は同等あるいはそれ以上であると証明できれば、通常診療において膵癌患者に対する化学療法を選択する際の重要な知見となるため、当該データを収集・評価・検証することが重要であると考えた。従って、本臨床研究では、ゲムシタビン単剤療法を対照としてXYZ単剤療法の優越性を検証することとした。

さらに、本臨床研究の対象患者となる進行膵癌患者の健康上の利益やQOLを考慮し、本臨床研究は両群実薬（ゲムシタビン群、XYZ群）とした。意識的あるいは無意識に、研究対象者の判断（QOL調査）及び研究責任（分担）医師の評価にバイアスが入る可能性があるが、客観的な指標である全生存期間を主要評価項目とするため両群実薬の非盲検試験とした。また、ゲムシタビン群とXYZ群の全生存期間の比較が目的であり、背景をそろえ、比較可能性を保つため、無作為化試験とした。

---

## 7.2 研究の方法

### 7.2.1 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2024 年 3 月 31 日

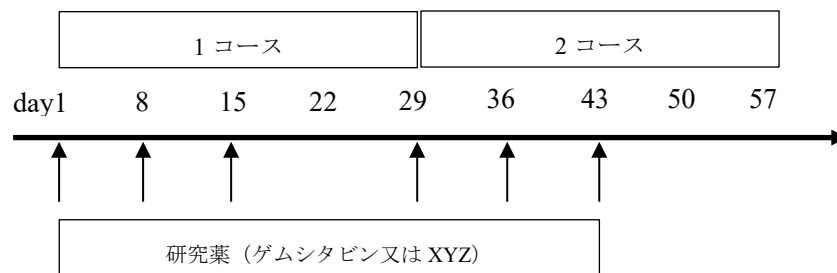
登録予定期間：jRCT 登録～2022 年 1 月 31 日

### 7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。最終観察日は治験に関連した最終電話連絡又は最終来院とする。研究を中止した場合は、「[19 項 中止と終了](#)」に従う。

対象：切除不能進行膵癌 FOLFIRINOX 治療に不応となった患者または膵癌術後アジュバント

FOLFIRINOX 治療で再発を認めた患者



### 7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

### 7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

### 7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

---

### 7.2.6 症例登録

研究責任（分担）医師は、研究対象者として文書同意を取得した患者が全ての選択基準を満たし、全ての除外基準に抵触しないことを確認する。その後、本臨床研究に従事する者は、EDC システムに患者情報を入力し、研究対象者の登録及び割付操作を行う。

研究対象者の登録番号及び研究薬の種類（ゲムシタビン群又は XYZ 群）は、EDC システムに表示されると共に、印刷・ダウンロード可能な PDF ファイルにも記録される。研究に従事する者は、研究対象者の登録番号及び割り付けられた研究薬の種類（ゲムシタビン群又は XYZ 群）を確認し、研究対象者スクリーニング名簿などに記録又は PDF ファイルを印刷・保管する。

### 7.2.7 盲検化・割付方法

本治験は非盲検試験である。

割付調整因子は「局所進行/遠隔転移/切除後再発」および「PS 0-1/PS 2」と設定する。研究責任/分担医師は、研究対象者の EDC システムへの登録及び研究薬割付結果に従って研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）を処方する。

### 7.2.8 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

## 7.3 科学的合理性の根拠

本研究の目的は、FOLFIRINOX に不応となった切除不能進行膵癌患者および切除後のアジュバント FOLFIRINOX から再発した膵癌患者を対象に、後治療としてゲムシタビン単独療法を対照として、XYZ 単独療法の生存期間における優越性を検討することである。

XYZ は、後期第Ⅱ相試験の結果から、ゲムシタビンと同等あるいはそれ以上の有効性が期待できる薬剤である。しかし、これまでに進行膵癌患者の FOLFIRINOX 施行例および術後アジュバント FOLFIRINOX 施行例を対象として、後治療としてゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法を直接比較した本邦からの報告はない。

本臨床研究の結果、XYZ の有効性並びに安全性がゲムシタビンよりも優れていることが証明できれば、通常診療において膵癌患者に対する化学療法を選択する際の重要な知見となるため、当該データを収集・評価・検証することが重要であると考えた。従って、本臨床研究では、ゲムシタビン単剤療法を対照として XYZ 単剤療法の優越性を検証することとした。

本臨床研究の対象患者となる進行膵癌患者の健康上の利益や QOL を考慮し、本臨床研究は両群実薬（ゲムシタビン群、XYZ 群）とした。意識的にあるいは無意識に、研究対象者の判断（QOL 調査）及び研究責任（分担）医師の評価にバイアスが入る可能性があるが、優越性を検証するため両群実薬の非盲検試験とした。また、ゲムシタビン群と XYZ 群の全生存期間の比較が目的であり、両群の例数を近づけるため、無作為化試験とした。

---

切除不能進行膵癌の遠隔転移を有する患者に FOLFIRINOX 療法を施行した場合の生存期間中央値は 11.1 ヶ月<sup>7)</sup>、局所進行患者では 24.2 ヶ月<sup>11)</sup>との報告があり、局所進行患者と遠隔転移を有する患者で予後の違いが認められている。また、メタアナリシス解析では、切除後再発患者の再発後の生存期間中央値は 26.0 ヶ月との報告<sup>12)</sup>があり、遠隔転移を有する患者との予後の違いが示唆される。さらに、PS は切除不能膵臓癌の予後因子<sup>13)</sup>であることが認められているため、本試験では、局所進行/遠隔転移切除不能/切除施行例および PS0-1 と PS2 を割付調整因子として設定し層別化する。

評価項目については、担当医師によって評価バイアスが生じないように、客観的な全生存期間を主要評価項目に、無増悪生存期間（PFS）及び奏効率（RR）を副次評価項目とした。



---

## 8. 研究薬の入手・保管・廃棄方法

### 8.1.1 入手方法

本試験においては、市販品を使用し、依頼者は試験薬の交付を行わない。

### 8.1.2 保管及び管理

本試験においては、市販品としての管理に準ずることとし、試験薬に関する特別な管理は行わない。

### 8.1.3 研究薬の処方・投与

研究責任（分担）医師は、研究対象者の EDC システムへの登録及び研究薬割付結果に従って研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）を処方する。また、本臨床研究は通常診療の範囲内で行う研究であるため、本臨床研究で使用する研究薬は、通常診療時と同様の方法で処方し、投与量、投与方法、投与スケジュールは以下のとおりとする。

#### 1) 投与量・投与方法・投与スケジュール

- ・ 1 コース目の研究薬投与は、EDC システムへの研究対象者情報の登録日より 14 日以内に開始する。14 日以内に 1 コース目の投与が開始できない場合は、さらに 14 日間の延期を可とするが、登録日から 28 日を超えても研究薬投与が開始出来ない場合は研究薬投与を中止し、当該患者を本臨床研究の候補としない。

- ・ 研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関において判断する。なお、「8.1.3.4) 減量基準」と同様に、研究薬減量後の再増量は行わない。

#### 【投与量・投与方法】

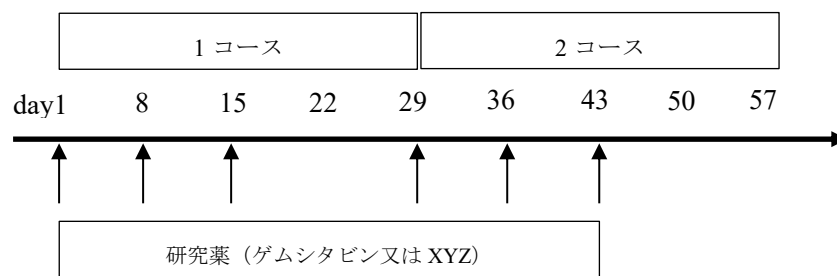
- ・ EDC システムにより割り付けられた研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）を 1 回 1,000mg/m<sup>2</sup> を末梢静脈又は中心静脈より 30 分間かけて点滴静注する。

なお、凍結乾燥剤であるゲムシタビンは、200mg バイアルは 5mL 以上、1g バイアルは 25mL 以上の生理食塩水に溶解して用いる。

- ・ 研究薬の投与量は、EDC システム上で指示された量の前後 100mg の範囲以内とする。

### 【投与スケジュール】

- ・投与はday1、day8及びday15に行い、day22は休薬する。28日（4週）を1コースとして、「8.1.3. 5）研究薬投与の中止基準」のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。
- ・研究対象者の自己都合などにより標準スケジュール通りに研究薬を投与できない場合、前後1日の範囲内で研究薬投与日の変更を可とする。その場合でも、次回の研究薬投与日の変更や延期は行わない。



### 【投与量・スケジュールの設定根拠】

本臨床研究は多施設共同臨床研究であるため、安全性を重視しつつ、より一般臨床に近い使用状況になるように、スケジュール及び研究薬投与量の変更基準を設定した。

#### 2) コース開始基準（day1に確認する）

- ・各コースの開始前日又は当日（研究薬投与前）に、「表8-1 コース開始基準」の全てを満たしていることを確認し、day1の研究薬を投与する。なお、1コース目は、登録に用いた検査データの測定日がday1当日（研究薬投与前）あるいは前日であれば、その検査データをもって研究薬投与前検査に替えることを可とする。
- ・コース開始基準に満たない場合、当該コースの研究薬投与開始を延期し、該当する項目が「表8-1 コース開始基準」を満たしたことを確認後に研究薬投与を開始する。
- ・研究薬投与開始を延期した場合は、当該コースの研究薬投与を開始した日をday1としてカウントする。
- ・2コース目以降において、前コースの研究薬投与最終日から35日を超えても研究薬投与を開始できない場合は、研究薬投与を中止する。（研究薬の最終投与翌日を1日目としてカウントする。前コースの研究薬最終投与日の5週間後の同じ曜日の研究薬投与は可とする。）

表8-1 コース開始基準（各コースのday1に確認する）

項目	1コース目	2コース目以降
白血球数	3,500 /mm <sup>3</sup> 以上	3,000 /mm <sup>3</sup> 以上
好中球数	2,000 /mm <sup>3</sup> 以上※1	1,500 /mm <sup>3</sup> 以上※2
血小板数	100,000 /mm <sup>3</sup> 以上	100,000 /mm <sup>3</sup> 以上
AST	150 U/L以下	150 U/L以下
ALT	150 U/L 以下	150 U/L 以下
総ビリルビン	2.0 mg/dL以下※3	3.0 mg/dL以下
皮疹	Grade 1以下	Grade 2以下

※1：好中球数が2,000 /mm<sup>3</sup>未満（原則1,500 /mm<sup>3</sup>以上）であっても、白血球数が3,500 /mm<sup>3</sup> 以上の場合は、研究責任（分担）医師の判断によりコース開始を可とする。

※2：好中球数が1,500 /mm<sup>3</sup>未満（原則1,000 /mm<sup>3</sup>以上）であっても、白血球数が3,000 /mm<sup>3</sup>以上の場合は、研究責任（分担）医師の判断によりコース開始を可とする。

※3：閉塞性黄疸に対する減黄術を受けた研究対象者においては、3.0 mg/dL以下とする。

・2コース目以降に上記以外の有害事象が発生している場合、研究責任（分担）医師の判断による各コース研究薬投与開始の延期を可とする。

### 3) コース継続基準及び次コース再開基準

- ・ day8、day15の研究薬投与時、研究薬投与前日又は当日（研究薬投与前）に、「表8-2 コース継続基準」を満たしていることを確認する。コース継続基準を満たしていない場合、研究薬投与をしてはならない。
- ・ コース継続基準に規定されていない有害事象の発生により、研究責任（分担）医師が研究対象者の安全確保のため研究薬投与が不適切と判断した場合、研究薬投与を行わなくても可とする。
- ・ 研究薬投与が実施できなかった場合（研究対象者の都合による未投与も含む）、その時点で当該コースの研究薬投与は休止する。（当該コースの研究薬投与を終了とし、次コース開始前日までを1コースとみなす。）

表8-2 コース継続基準（day8、15に確認する）

項目	コース継続基準
白血球数	2,000 /mm <sup>3</sup> 以上
好中球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上※
血小板数	70,000 /mm <sup>3</sup> 以上
皮疹	Grade 2以下

※：好中球数が1,000 /mm<sup>3</sup>をわずかに（10%以内）下回る値であっても、白血球数が2,000/mm<sup>3</sup>以上の場合は、研究責任（分担）医師の判断によりコース継続を可とする。

・ day8又はday15の研究薬投与が実施できなかった研究対象者においては、各コース終了後に「表8-3 次コース再開基準」を満たした場合、次コース開始を可とする。ただし、有害事象が「表8-4 研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）の減量基準」に該当した場合は、次コースから減量しなければならない。

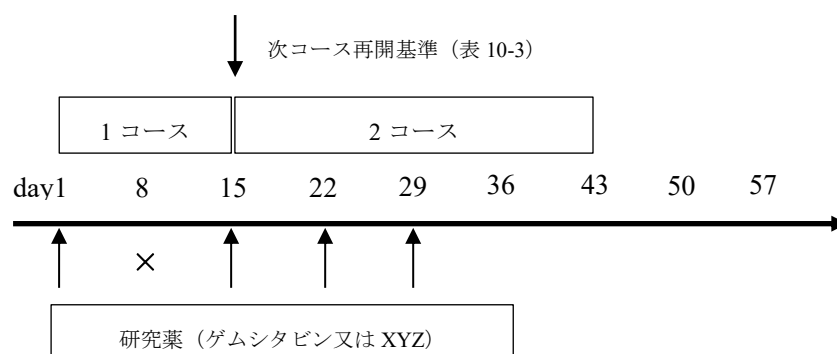
表8-3 次コース再開基準

1) コース開始基準（表10-1）が満たされている。
2) 前コースの研究薬最終投与日から14日間以上経過（休薬）している。（前コースの研究薬最終投与日の2週間後の同じ曜日から次コース開始を可とする。）
3) コース継続基準（表10-2）以外の有害事象により研究薬投与を休止した場合、原因となった有害事象がGrade 1段階以上改善し、研究薬再投与が可能と研究責任（分担）医師が判断している。

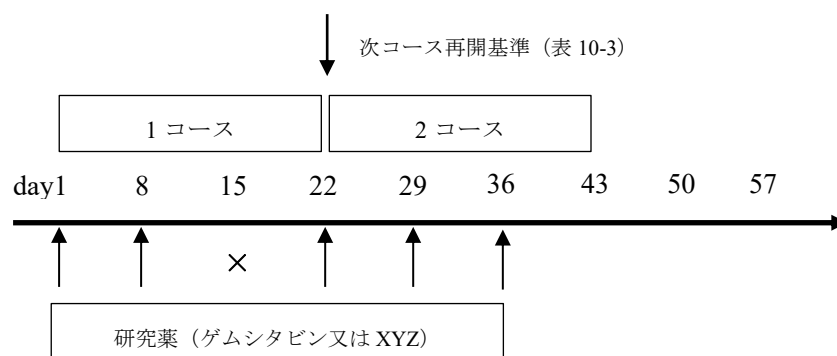
#### 【再開時の投与パターン】

・ 研究薬を休止した場合、次の研究薬投与は次コースとなるため、「表8-3 次コース再開基準」を満たしていることを確認する。

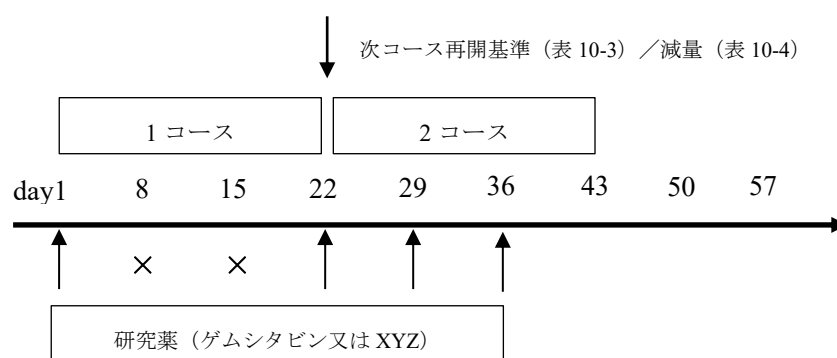
例1：day8は白血球減少（Grade 3）のため研究薬投与せず、day15に回復



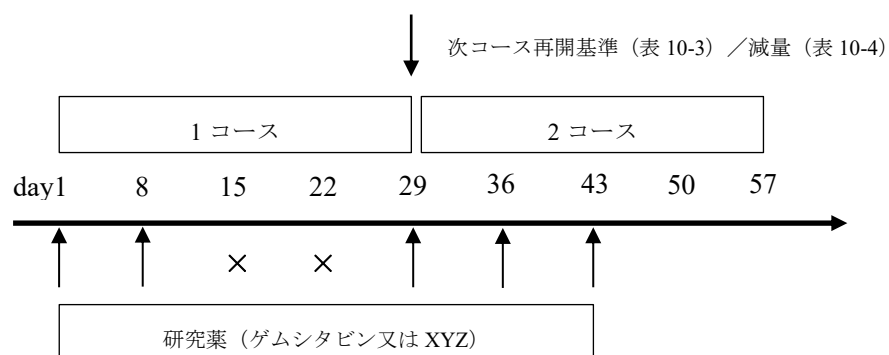
例2：day15は白血球減少（Grade 3）のため投与せず、day22に回復



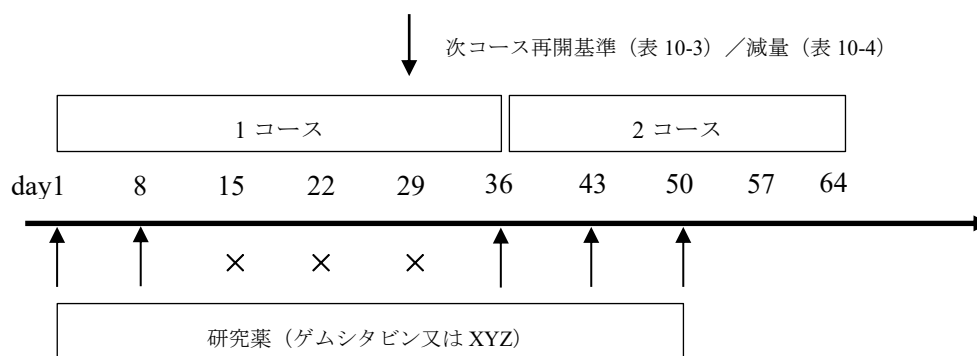
例 3：day8 及び 15 は白血球減少（Grade 3）継続、day22 に回復



例4：day15、22は白血球減少（Grade 3）継続、day29に回復



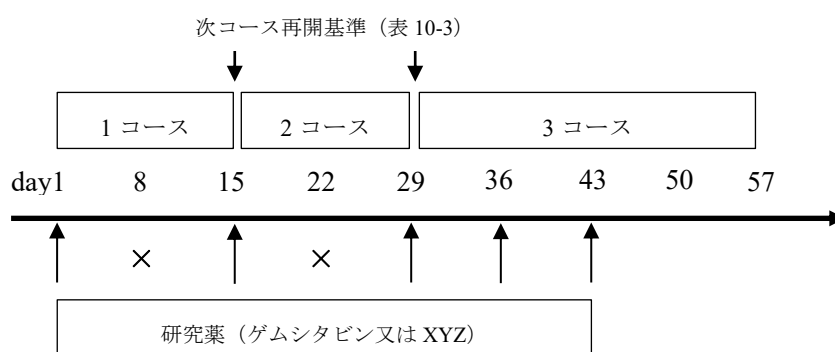
例5：day15、22、29は白血球減少（Grade 3）継続、day36に回復



- ・ 2コース連続で標準スケジュール（4週1コース、3週間投与1週休薬）通りに研究薬投与が出来なかった場合でも、次コースは可能な限り標準スケジュールに従う。

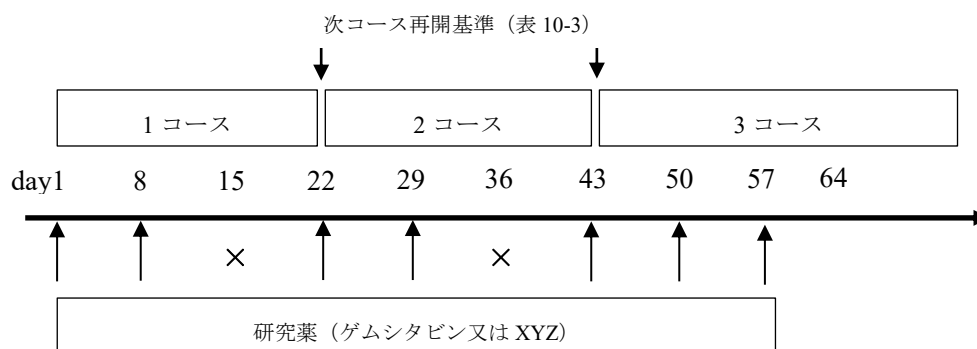
例 6：day8 は白血球減少（Grade 3）で投与せず、day15 に回復

day22は白血球減少（Grade 3）で投与せず、day29に回復



例7：day15は白血球減少（Grade 3）で投与せず、day22に回復

day36の白血球減少（Grade 3）で投与せず、day43に回復



#### 4) 減量基準

- ・「表8-4 研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）の減量基準」に該当する有害事象を認めた研究対象者に対して、次コースの研究薬を投与する場合は、「表8-5 研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）減量方法」に従って研究薬を減量しなければならない。
- ・研究薬減量後の再増量は行わない。
- ・研究薬の減量は、2段階（1回の減量につき1段階）までとする。

表 8-4 研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）の減量基準

項目	減量基準
白血球数	1,000 /mm <sup>3</sup> 未満（Grade 4）※
好中球数	500 /mm <sup>3</sup> 未満（Grade 4）※
発熱性好中球減少 （Febrile neutropenia）	Grade 3-4の好中球減少を伴う感染（38.5℃以上の発熱を伴う）が発現
Grade 3-4の好中球減少を伴う感染（Infection with G3 or G4 neutrophils）	Grade 3-4の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）が発現
血小板数	25,000 /mm <sup>3</sup> 未満（Grade 4） 血小板輸血を行ったGrade 3の血小板減少
皮疹	Grade 3以上
研究薬の未投与	研究薬又はとの因果関係が否定できない有害事象により、2週連続して研究薬を投与できなかった場合※

※：Grade 4の白血球減少、好中球減少、研究薬の未投与は、研究責任（分担）医師の判断により次コースを減量しなくても可とする。

- ・上記以外の有害事象に関しても、研究責任（分担）医師の判断により研究薬減量を可とするが、その際も研究薬減量は2段階までとする。

表8-5 研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）減量方法

初回投与量	減量レベル	
1,000mg/m <sup>2</sup>	-1	-2
	800 mg/m <sup>2</sup>	600 mg/m <sup>2</sup>

---

## 5) 研究薬投与の中止基準

以下の基準に該当した場合、研究責任（分担）医師は研究薬投与を中止する。

- ① 原疾患の悪化が認められ、研究責任（分担）医師が研究薬投与を中止が必要と判断した場合
- ② 研究薬を最低段階まで減量しても、「表8-4 研究薬（ゲムシタビン又はXYZ）の減量基準」に該当する有害事象が継続又は新たに発現し、かつ研究責任（分担）医師が研究薬投与を中止が必要と判断した場合
- ③ 研究薬投与の継続が困難な有害事象が発現した場合
- ④ 本臨床研究の研究対象者として除外すべき事項が登録後に判明した場合
- ⑤ 登録日から28日を超えても1コース目の研究薬投与を開始できなかった場合（登録翌日を1日目としてカウントする。登録日の4週間後の同じ曜日の研究薬投与は可とする。）
- ⑥ 2コース目以降において、前コースの研究薬最終投与日から35日を超えても次コースの研究薬投与を開始できなかった場合（前コースの研究薬最終投与翌日を1日目とする。前コースの研究薬最終投与日の4週間後の同じ曜日の投与は可とする。）
- ⑦ 研究対象者からの中止の申し出があった場合
- ⑧ 研究対象者の転居、転院、多忙などにより、継続的な診察が困難となった場合
- ⑨ その他、研究責任（分担）医師が研究薬投与中止を必要と認めた場合

なお、研究薬投与が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、研究責任（分担）医師が中止を判断した日とする。

### 【治療変更基準】

本臨床研究において、治療（研究薬投与）変更基準には以下の用語を用いる。

延期：コース開始及び研究薬投与を標準スケジュールより遅らせること。

休薬：コース内で治療の再開がある研究薬投与の一時的な中断。

休止：コース内で治療の再開は行わず、次コースとして開始する一時的な中断。（当該コース終了）

中止：研究薬での治療の途中終了。再開の可能性はないもの。



---

## 9. 研究対象者への説明と同意の取得

### 9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

### 9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 研究名称及び当該研究の実施について研究機関長の許可を受けている旨
- (2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- (3) 研究目的及び意義
- (4) 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- (5) 研究対象者として選定された理由
- (6) 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
- (7) 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- (8) 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- (9) 研究に関する情報公開の方法
- (10) 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- (11) 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- (12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- (13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- (14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- (15) 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- (16) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- (17) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

- 
- (18) 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ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（偶発的所見を含む。）の取扱い
  - (19) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
  - (20) 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
  - (21) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

### 9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

### 9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

### 9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨

---

床研究審査委員会の意見をを受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。)

## 9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

## 9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合、研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

## 9.8 説明文書・同意文書の改訂

(22) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。

(23) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

---

## 10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「[13 項 統計学的事項](#)」を参照。

### 10.1 主要評価項目

全生存期間（OS）

【設定根拠】  
担当医師によって評価バイアスが生じないよう客観的な全生存期間を主要評価項目にした。

### 10.2 副次評価項目

- 1) 無増悪生存期間（PFS）
- 2) 奏効率（RR）
- 3) QOL（EQ-5D<sup>9)</sup>）

【設定根拠】  
1), 2) 抗悪性腫瘍治療の臨床的有用性を測定する評価方法として用いられているため設定した。  
3) 研究対象者自身が記入することにより、担当医師による評価の必要のない QOL（EQ-5D<sup>9)</sup>）も副次評価項目とした。

### 10.3 有効性評価指標に関する評価、記録及び解析の方法並びにそれらの実施時期

- 1) 生存期間（Overall Survival）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までを生存期間とする。最終追跡調査時の生存者は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能な研究対象者においては、生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

- 2) 増悪（Progression）

無増悪生存期間のイベントとしての「増悪（Progression）」には、RECISTv1.1（New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1)）ガイドラインによる画像上のPD（Progressive Disease：進行）と、RECISTv1.1によらない原疾患の悪化と新病変の出現（臨床診断による明らかな増悪診断）の両者を含み、いずれか早い方をもって増悪判定日とする。

最初に画像診断により増悪が診断された場合、増悪の確定診断が得られた画像検査の検査日をもって増悪判定日とする。

---

最初に臨床症状から増悪と判断した場合、その後に画像検査を行ったとしても、最初に増悪と判断した日をもって増悪判定日とする。

### 3) 腫瘍縮小効果

全登録例のうち、以下を満たす測定可能病変を有する症例について、RECISTv1.1に従い腫瘍縮小効果を評価し、奏効率を算出する。

#### ① 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。なお、腭原発巣も研究責任（担当）医師が、測定可能であると判断した場合は測定可能病変として扱う。

(ア)CT又はMRIにおけるスライス厚の2倍以上の最大径をもつ病変。例えば、5mmスライスCT（ヘリカルCT）やMRIの場合では、最大径10mm以上の病変。ただし、長径10mm未満の小病変は、スライス厚に関わらず測定可能病変とはしない。

(イ)胸部単純X-Pにおいて、最大径20mm以上でかつ周囲が肺野で囲まれている（縦隔や胸壁に接していない）。

(ウ) 5 mm 以下のスライス厚のCT にて短径15 mm 以上のリンパ節病変

(エ)定規を写し込んだカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）。

上記以外の全ての病変を「測定不能病変」とする。ただし、以下の病変などは検査法や病変の大きさによらず、測定不能病変とする。

- ・骨病変
- ・腹水、胸水、心膜液
- ・画像診断により確認できない腹部腫瘍
- ・嚢胞性病変

#### ② 標的病変の選択とベースライン評価

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径（以下、長径とする）の大きい順に5つまでを選択して「標的病変」とする。なお、1臓器は最大3か所まで選択可能とする。

#### ③ 非標的病変の選択とベースライン評価

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、全て「非標的病変」として評価する。

#### ④ 腫瘍縮小効果の判定

研究薬投与開始後6週間毎に、ベースラインと同じ検査（造影、スライス幅などの撮影条件も同様とする）を用いて標的病変及び非標的病変を評価し、標的病変の長径の測定、非標的病変の消失又は増悪、新病変の有無を評価する。

---

#### 【標的病変の効果判定】

##### 1) CR (Complete Response)

全ての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合

リンパ節病変は、短径で10mm未満に縮小しなくてはならない

##### 2) PR (Partial Response)

標的病変の径和が、治療開始前の径和に比し30%以上小さくなった場合

##### 3) SD (Stable Disease)

PRに相当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合

##### 4) PD (Progressive Disease)

標的病変の径和が、それまでの最も小さい径和に比して、20%以上大きくなった場合。かつ、径和が絶対値でも5mm以上増加した場合

##### 5) NE (Not Evaluable)

何らかの理由で検査が行えない場合、又はCR、PR、SD、PDいずれとも判定できない場合

総径和の縮小率 = (治療前の総径和 - 評価時の総径和) / (治療前の総径和) × 100%

総径和の増大率 = (評価時の総径和 - 最小の総径和) / (最小の総径和) × 100%

#### 【非標的病変の効果判定】

##### 1) CR (Complete Response)

全ての非標的病変が消失し、腫瘍マーカーが全て研究実施医療機関の基準値上限以下となった場合

すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ（短径10mm未満）とならなければならない

##### 2) PD (Progressive Disease)

非標的病変が明らかに増大（再発を含む）した場合

##### 3) Non-CR/Non-PD

一つ以上の非標的病変が残存した場合

腫瘍マーカー値が基準値上限を超える場合

#### 【総合効果】

総合効果は、標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでもNEの場合は、総合効果はNEとする。ただし、評価されなかった病変を考慮しても、その時点の判定された効果が変わらないことが、論理的に明らかな場合はこの限りではない。なお、本臨床研究では、腫瘍縮小効果の総合効果の判定には4週間の持続期間によるCR、PRの確定は不要である。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

#### 【最良総合効果】

総合効果は、CR>PR>SD>PDの順に良好であるとし、全ての効果判定から以下の基準に従って最良総合効果を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PDの順に、より良好なものに区分する。

ただし、最良総合効果のSDの判定においては、登録日から起算して6（±2）週後にSDの基準を満たしていればSDと判定してよい。1回目の効果判定以前に明らかな原病の悪化（増悪）が認められ、画像による判定が一度も行われなかった場合はPDとし、有害事象や研究対象者拒否による治療中止のために判定が行われなかった場合はNEとする。

なお、腫瘍縮小効果、総合効果、最良総合効果の中央判定は実施しない。

#### ⑤ CA19-9 奏効割合

研究薬投与前のCA19-9値が100U/mL以上の研究対象者を対象として、研究薬投与期間中のCA19-9変化割合を求め、研究薬投与後の最低値が50%以下に低下した研究対象者の割合を計算する。また、最低値が研究薬投与前よりも低下したものの50%以上に達しなかった研究対象者、及び最低値が研究薬投与前よりも上昇した研究対象者の割合も計算する。

CA19-9 変化割合 = (CA19-9 の治療前値 - CA19-9 の治療後最低値) / CA19-9 治療前値

なお、有効性の評価指標についての解析方法並びに実施時期は、「13 統計的な解析に関する事項」を参照。

#### 4) QOL

EuroQol Group が開発した EQ-5D の日本語版（5 項目）を使用する<sup>9) 10)</sup>。

---

## 10.4 安全性評価項目

### 【観察・検査項目】

- 研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に確認された有害事象を評価する。
- 当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を EDC システムに入力する。

### 【観察・検査時期】

- 投与開始後から研究終了または中止時まで  
※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

### 【設定根拠】

安全性を重視しつつ実施するため設定した。



---

## 11.有害事象・疾病等

### 11.1 定義

#### 11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。

原則として、有害事象の評価は（有害事象共通用語規準 CTCAE v5.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade を判定する。

本臨床研究では、研究対象者の症状が CTCAE v5.0 における Grade が 1 段階以上悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判定する。研究薬投与前より発現していた合併症についても、Grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として判定する。

今まで実施されたがん領域の臨床研究・試験は、CTCAE に基づく AE 評価を行っているため、過去のデータとの比較が可能となるよう、本臨床研究でも CTCAE に基づく AE 評価を実施する。

#### 11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

#### 11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

#### 11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

### 11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用

---

薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
  - 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
  - 研究との間に時間的關係がある
  - 他の原因が示せず、研究との因果關係が否定できない
- (2) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
  - 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
  - 時間的關係が示せない
  - その他の原因が示せる

### 11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

### 11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

### 11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病等・感染症を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15 日
	できる	15 日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は 1～3 に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15 日
	できる	30 日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び 1～5 に該当するもの）	できない	15 日
	できる	15 日
感染症（重篤でないもの）	できない	15 日
	できる	—

表 11-1 重篤な疾病等・感染症の報告期限

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法に行う。

## 11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

---

## 12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

1 コースから研究薬最終投与日までを研究薬投与期間と定義する。また、各規定日の許容範囲は、基準来院日の前後 1 週間とする。研究を中止する際には、可能な限り中止時に規定されている調査、観察及び検査を実施する。なお、1 コースの測定に関しては、登録前 4 週間以内に測定した検査値がある場合は、その直近の検査値を用いてもよい。調査・観察・検査及び投与スケジュールは研究スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

### 12.1 研究対象者背景

#### 【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

症例番号、登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、規定の投与量、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症

(3) 膵臓がんの背景

初発診断日、病理組織学的分類、臨床病期、再発診断日、腫瘍マーカー

(4) 膵臓がんの治療歴

手術療法（術式、手術日）、放射線療法（照射部位、最終照射日）、化学療法（薬剤名、最終投与日、使用目的）、その他の治療（薬剤名・療法名、治療終了日）

#### 【観察・検査時期】

- 登録時

•

### 12.2 研究薬投与状況

#### 【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1 日投与量、用量変更理由

#### 【観察・検査時期】

- 1 コース以降の各投与時

•

### 12.3 自他覚所見、血圧・脈拍数・呼吸数・体温等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 自他覚所見

#### 【観察・検査項目】

- ① 研究対象者の症状に応じて、研究責任（分担）医師の判断に従い、他の臨床検査、観察を実施

---

**【観察・検査時期】**

登録前 14 日以内、投与期間中

(2) バイタルサイン、PS

**【観察・検査項目】**

- ・ 身長、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重、PS

**【観察・検査時期】**

- ・ 身長、体重：登録時は必須。その他の Visit については、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。
- ・ 体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数：他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。
- ・ PS：登録時および中止時は必須。その他の Visit については、他の観察・検査によって異常が示唆される場合に実施する。

**【設定根拠】**

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の効果を確認するために設定した。

## 12.4 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血液学検査

**【観察・検査項目】**

白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数

**【観察・検査時期】**

登録前 14 日以内、投与期間中の各 Visit、投与中止時

(2) 血液生化学検査

**【観察・検査項目】**

クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT

**【観察・検査時期】**

登録前 14 日以内、投与期間中の各 Visit、投与中止時

**【観察・検査項目】**

LDH

**【観察・検査時期】**

登録前 14 日以内、投与期間中の各 Visit

(3) 腫瘍マーカー

**【観察・検査項目】**

CA19-9、CEA

**【観察・検査時期】**

---

登録前 14 日以内、研究薬投与開始後 6 週ごとに実施。ただし、前後 2 週間を許容範囲とする。

(4) 血清検査

【観察・検査項目】

CRP

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、登録時

【観察・検査項目】

HBV 検査 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量)

HCV 検査 (HCV 抗体)

HIV 検査

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内

※HBV-DNA 定量

(登録以前の HBs 抗体または HBc 抗体検査が陽性の場合、研究薬投与開始日から 4 週毎に検査)

(5) クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 法の推定式を用いる。実測値がある場合は実測値を優先する)

【観察・検査時期】

登録前 14 日以内、登録時

(6) 心電図検査 (安静時 12 誘導)

【観察・検査項目】

- 心拍数、PQ (PR)、QRS、QT、QTcB、QTcF、異常所見の有無、所見内容、検査日、検査時刻

【観察・検査時期】

- 登録前 28 日以内、投与期間中 (他の検査などによって異常が認められる場合)

【設定根拠】

研究薬の投与が安全に実施できているかを確認するとともに、研究薬の効果を確認するために設定した。

---

## 12.5 その他特殊評価

### (1) QOL (EQ-5D) 調査<sup>9)</sup>

#### 【観察・検査時期】

- ・ 投与期間中、投与中止時（可能な場合）、追跡期間中（進行膵癌の増悪後は可能な場合）

### (2) 病変の測定

#### 【観察・検査項目】

CT、MRI、X-Pなどの画像検査、病変部位と大きさ（RECISTv1.1における標的病変・非標的病変）、腫瘍縮小効果（診断日、診断方法、腫瘍径、総合効果、最良総合効果）

#### 【観察・検査時期】

投与前28日以内、投与時、投与期間中、投与中止時

※副次的評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して進行膵癌の増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで画像検査を行う。

#### 【RECISTv1.1による測定可能病変】

RECISTv1.1に従い、以下のいずれかに該当する病変を「測定可能病変」とする。なお、膵原発巣も研究責任（分担）医師が測定可能であると判断した場合は、測定可能病変として扱う。

- ① CT（ヘリカルCTを含む）又はMRIで、スライス厚の2倍以上の長径をもつ病変（例：スライス厚5mmの場合は長径10mm以上の病変）。ただし、長径10mm未満の小病変は、スライス厚に関わらず測定可能病変とはしない。
- ② 胸部単純X-Pにおいて、最大径20mm以上かつ周囲が肺野で囲まれている病変（縦隔や胸壁に接していない）。
- ③ 5mm以下のスライス厚のCTにて短径15mm以上のリンパ節病変
- ④ 定規を写し込んだカラー写真撮影ができる最大径20mm以上の表在性病変（皮膚転移など）。

## 12.6 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液及び尿は表 12-1 のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12-1 採血量

検査項目	採血量
血液学的検査	約 2.0 mL
血液生化学検査	約 2.0 mL
B 型および C 型肝炎ウイルス検査	約 5.0 mL
HIV 検査	約 1.0 mL
腫瘍マーカー	約 3.0 mL

## 12.7 中止時

研究薬投与中止時は、以下の項目を検査、観察、調査する。なお、中止時に行う検査、観察、調査項目については、「19.1 研究対象者の参加中止」の通り、全て実施する必要はなく、研究対象者の意思を確認のうえ実施する。

- ・血液学的検査（白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数）
- ・血液生化学的検査（クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT）
- ・有害事象

研究薬投与中止後は、研究薬との因果関係の有無に関わらず、研究薬最終投与日の 2 週間後まで観察、調査する。有害事象が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の 3 週目以降も可能な限り有害事象が回復するまで追跡観察、調査する。

有害事象のうち研究薬との因果関係がある「副作用」は、研究薬最終投与 2 週目以降に出現した場合でも可能な限り観察、調査する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化などにより症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始などで観察が困難な場合は、この限りではない。

- ・病変の測定

副次的評価として無増悪生存期間を観察するため、RECISTv1.1 による腫瘍縮小効果判定の対象かどうかに関わらず、全ての研究対象者に対して進行腭癌の増悪（新病変の出現を含む）が判定されるまで画像検査を行う。

- ・QOL（EQ-5D）調査（可能な場合）
- ・PS
- ・経口摂取の可否



---

## 12.8 追跡期間中の検査、観察、調査項目

追跡期間中は、以下の項目を追跡、調査する。なお、進行膵癌の転帰に関する追跡期間は、登録から1年とする。

- ・ 転帰
- ・ 後治療の有無と内容
- ・ QOL（EQ-5D）調査（進行膵癌の増悪後は可能な場合）

---

## 13.統計学的事項

統計解析の詳細については、データベース固定前に別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

### 13.1 研究対象者の取扱い

#### 13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

- (1) 登録例  
選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者
- (2) 未投与例  
登録後に研究薬が1回も投与されなかった研究対象者
- (3) 不適格例  
登録後に主要な登録基準（選択基準、除外基準）の違反が判明した研究対象者
- (4) 重大な研究実施計画書逸脱例  
誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの重大な逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

#### 13.1.2 解析対象集団の定義

- (1) Intent to Treat Population（以下、ITT）の原則に基づく研究対象者集団  
登録例の研究対象者集団
- (2) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS）  
登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない研究対象者を除いた研究対象者集団
- (3) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）  
FAS から重大な研究実施計画書逸脱例を除いた研究対象者集団
- (4) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）  
登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

### 13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、症例検討会にて協議の上で行い、その記録を作成する。

### 13.3 解析方法

有効性評価項目の解析は、ITT を主たる解析対象集団とする。なお、別途 FAS, PPS でも同様の解析を行う。

- (1) 研究対象者背景

---

各解析対象集団における研究対象者の背景及びベースラインデータの分布及び要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を割付群毎に算出する。名義変数及び順序変数は、カテゴリの頻度及び割合を割付群毎に算出する。連続変数は、要約統計量を割付群毎に算出する。名義変数にはカイ 2 乗検定、順序変数には Wilcoxon の順位和検定、連続変数には t 検定をそれぞれ行う。

(2) 有効性評価：主要評価

・全生存期間（OS）

主解析は FAS で行い、ゲムシタビン群と XYZ 群の解析対象集団に対して、割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として層別ログランク検定を行う。

割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、割付群のハザード比の両側 95%信頼区間を算出する。

各割付群について、累積生存割合、50%生存期間、年次生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。50%生存期間の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに、Greenwood の公式を用いて累積生存割合等の両側 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、割付調整因子と割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ハザード比とその両側 95%信頼区間を算出する。

(3) 有効性評価：主たる副次評価

・無増悪生存期間（PFS）

全生存期間（OS）と同様の解析を実施する。

・奏効率（RR）

測定可能病変を有する研究対象者に対し、奏効率及びその両側 95%信頼区間を割付群毎に算出する。さらに、奏効率の割付群間のオッズ比及びその 95%信頼区間も算出する。割付群毎に、最良総合評価の頻度集計を行う。

・QOL（EQ-5D）

解析変数について群別、時点別の平均と標準誤差を時系列的に算出する。

(4) 安全性評価

有害事象の評価の対象症例は SP とし、有害事象共通用語規準 (CTCAE v50)を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade を判定する。

本臨床研究では、研究対象者の症状が CTCAE v5.0 における Grade が 1 段階以上悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判定する。研究薬投与前より発現していた合併症についても、Grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として判定する。

研究薬の初回投与後に新たに発現した有害事象、又は、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象を TEAE（Treatment-emergent adverse event）とする。有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官分類には

---

MedDRA の system organ class (SOC: 器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT: 基本語) を用いる。TEAE 及び 因果関係が否定できない TEAE について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。

### 13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

### 13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

---

## 14.記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

### 14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible：判読・理解できる
- (3) Contemporaneous：同時である
- (4) Original：原本である
- (5) Accurate：正確である

### 14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含めないこととする。

### 14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

---

#### 14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「[14.3 項 記録の保管](#)」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

#### 14.5 記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

#### 14.6 他機関への記録、試料の提供

本研究では該当なし。

#### 14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

---

## 15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

### 15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

### 15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

### 15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

### 15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

### 15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

---

## 16.倫理

### 16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、努力義務として臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

### 16.2 研究対象者の人権保護

#### 16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、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）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

#### 16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。



---

## 16.3 安全性・不利益への配慮

### 16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には研究薬が FOLFIRINOX 治療を受けた膵臓癌患者の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、より最適な治療法の選択について評価することができる可能性がある。

### 16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究に参加することにより、通常より採血量が多くなることが予測される。

研究薬の投与により、「[5.1.2 項 予測される副作用](#)」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

### 16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

## 16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

---

## 17. 金銭の支払い及び健康被害補償

### 17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。ただし研究目的で実施された検査については、研究対象者負担は発生しない。

研究対象者の負担を軽減するため、来院1回につき負担軽減費（3,000 円相当）を提供することができる。

### 17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

### 17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

---

## 18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

### 18.1 研究計画書の遵守及び変更

#### 18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

#### 18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

### 18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

### 18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

---

## 18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
- (3) 本研究に参加した研究対象者数

## 18.5 公表に関する取決め

### 18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

### 18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

### 18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

---

## 19.中止と終了

### 19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「[11 項 有害事象](#)」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より中止の申し出があった場合
- (2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (3) 有害事象が認められ、研究継続が好ましくないと判断された場合
- (4) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (5) 原疾患の増悪の場合
- (6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (8) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (9) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合

#### 【設定根拠】

- (1)~(2)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)~(6)：安全性の観点から設定した。
- (7)(9)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (8)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

### 19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- 
- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり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。
  - (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
  - (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。
  - (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

### 19.3 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

### 19.4 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

---

## 20.利益相反に関する事項

### 20.1 資金提供者

本研究は、△□製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金及び研究薬の提供を受けて実施する特定臨床研究である。△□製薬株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

### 20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

### 20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、△□製薬株式会社に帰属する。

---

## 21. 参考資料及び文献

- 1) がん情報サービス 国立がんセンターホームページ  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
- 2) がんの統計' 18. 国立がんセンターホームページ  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/backnumber/2018\\_jp.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2018_jp.html)
- 3) 膵癌診療ガイドライン 2019 年版（第 5 版），金原出版
- 4) Burris H.A.III, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413
- 5) Tajiri H, et al. Phase II study of continuous venous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. Oncology 1991; 48:18-21
- 6) Hansen R, et al. Continuous 5-fluorouracil(5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. Am J Med Sci 1988; 295:91-93
- 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25.
- 8) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. J Clin Oncol 2013;31:1640-8.
- 9) 日本語版 EuroQol 開発委員会.日本語版 EuroQol の開発.医療と社会 1998 ;8(1):109-123
- 10) Thierry C, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N.Eng. J. Med 2019; 379: 2395-2406
- 11) Suker M, Beumer BR, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):801-810
- 12) Lucia M, Simone S, et al. Surgery for Recurrent Pancreatic Cancer: Is It Effective? Cancers 2019 11: 991-1002
- 13) 門倉 信ら 切除不能膵癌の予後因子の検討 膵臓 2016 31 : 631～637



## 患者さんへ

「 FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に  
対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の  
第Ⅲ相無作為化比較臨床試験  
Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT)」  
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1 版  
作成日：2019 年 11 月 14 日

# 目次

1. 臨床研究について .....	4
2. 臨床研究への参加同意と撤回について .....	5
3. あなたの病気（膵臓がん）について .....	6
4. 使用する薬剤（研究薬）について .....	7
5. 研究の目的について .....	7
6. 予想される利益および不利益について .....	8
6.1. 予想される利益について .....	8
6.2. 予想される不利益について .....	8
6.3. 予想される副作用 .....	9
7. 研究に参加しない場合の他の治療法について .....	12
8. 研究の方法について .....	12
8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数 .....	12
8.2. 対象候補患者さんの選出 .....	13
8.3. 説明と同意 .....	13
8.4. 適格性確認 .....	13
(1) 参加できる基準 .....	13
(2) 参加できない基準 .....	14
8.5. 登録 .....	15
8.6. 治療方法 .....	15
8.7. スケジュール .....	17
8.8. 調査・観察・検査項目 .....	18
8.9. 併用薬・併用療法の制限 .....	19
9. あなたに守っていただきたいこと .....	20
10. 健康被害が発生した場合について .....	21
11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について .....	21
12. 研究を中止する場合について .....	22
13. 費用負担について .....	23
13.1. ご負担いただく費用について .....	23
13.2. 負担軽減費のお支払いについて .....	23
14. 試料・記録・情報について .....	23
14.1. 研究に関する情報の公開について .....	23
14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について .....	24
14.3. 個人情報の保護について .....	24
14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて .....	24
15. 利益相反・研究の資金源について .....	25

16. 知的財産権の帰属について .....	26
17. 研究に関する窓口 .....	26
17.1. この研究の実施体制について .....	26
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先 .....	27
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口 .....	27

## 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「りんしょうけんきゅう臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかいで厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験ちけん、いわゆる「治験」ではありません。

### 【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会で、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

## 2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡してください。また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



### 3. あなたの病気（膵臓がん）について

膵臓がんの標準的な治療には、手術療法、薬物療法（抗がん剤の投与、「化学療法」と呼ばれます）、放射線療法があります。早期のがんであれば手術でがんの固まり（腫瘍<sup>しゅよう</sup>）を切除できますが、がんが膵臓の周りまで広がっている場合や転移がある場合は、手術でとり除くことができず、化学療法または放射線療法が実施されます。がんの治療では、がんの進行度合いや広がり の程度に応じて、個々の患者さんに適した治療を選択します。

あなたはこれまでFOLFIRINOX療法を受けられていましたが、今後も少しでもがん細胞が増えることを抑え、膵臓がんの進行を遅らせるためには、これから次の抗がん剤による2次治療（化学療法）を始めることが重要だと考えています。

現在、膵臓がんに対して健康保険（国民健康保険など）で利用できる抗がん剤には、点滴で投与するナブパクリタキセル、ゲムシタビン、<sup>ファイブ エフユー</sup>5-FU、

<sup>エックスワイゼット</sup>X Y Z、エルロチニブなどがありますが、FOLFIRINOX治療を受けられた患者さんには、異なる作用メカニズムを有する抗がん剤であるゲムシタビンやXYZの治療が提案されています。

あなたと同じような膵臓がんの患者さんにご協力いただいた臨床試験では、ゲムシタビンは効果、副作用を含めて治療成績が優れていることが示され、現在膵臓がんに対する標準的な治療法として国内外で使用されています。

一方、最近新たに膵がんの患者さんに使用できるようになったXYZは、ゲムシタビンと同じような作用メカニズムをもつ抗がん剤で、腫瘍を小さくする効果が認められています。しかし、ゲムシタビンを使う治療法と比べて、XYZだけを使う治療法は少人数の患者さんにご協力いただいた臨床試験での結果のみです。XYZによる治療は、有望な治療法として期待されていますが、その効果は十分に確かめられていません。

そのため、効果や副作用についてゲムシタビンとXYZを比べることを目的に、この臨床研究を計画しました。

## 4. 使用する薬剤（研究薬）について

この臨床研究で使用するお薬（研究薬）は、抗がん剤であるゲムシタビンとXYZです。

### （1）ゲムシタビン

○×製薬株式会社が製造販売している「代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤」という種類の抗がん剤です。細胞のDNA生産を阻止することで、がん細胞の成長と分裂を妨げ、がん細胞にダメージを与えます。

1997年に、海外で膵がんの患者さんにご協力いただいた治験が実施され、他の抗がん剤（5-FU）に比べて、死亡までの期間（生存期間）および症状が軽くなる（症状緩和）効果が優れていたと報告されています。この報告により、欧米において膵がんに対する標準的な治療法として利用が始まりました。

日本でも、2001年4月に膵臓がんの患者さんに使用できるようになり、現在標準的な治療法として使用されています。

### （2）XYZ

△□製薬株式会社が製造販売している「代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤」という種類の抗がん剤です。細胞のDNA生産を阻止することで、がん細胞の成長と分裂を妨げ、がん細胞にダメージを与えます。

腫瘍を小さくする効果が認められていて、日本では他のがんに対して使用されていましたが、2017年8月に膵臓がんに使用できるようになりました。

## 5. 研究の目的について

この臨床研究では膵臓がんの患者さんにご協力いただき、標準的な治療法であるゲムシタビンだけを使うグループ（ゲムシタビン群）と、新たな抗がん剤であるXYZだけを使うグループ（XYZ群）を比べて、同じような効果や副作用があるかどうかを検討します。

## 6. 予想される利益および不利益について

### 6.1. 予想される利益について

この臨床研究に参加することにより、ゲムシタビン療法または XYZ 療法どちらの治療法を受けられたとしても、がんが小さくなったり、がんが大きくなる速さを遅くしたり、生存期間を長くしたり、がんによる症状を緩和する効果が期待できます。

また、将来的に XYZ 療法が膵臓がんの治療に及ぼす影響が、より明らかになることによって、膵臓がんの患者さんにとってより最適な治療法の選択について評価することができる可能性があります。

### 6.2. 予想される不利益について

この研究に参加することにより、以下のような不利益がおこる可能性があります。研究担当医師は、あなたの健康状態を常を確認し、あなたへの負担が最小となるよう心がけて研究を行います。

- (1) 採血量が通常の診療時に比べ、多くなることが予測されます。
- (2) 後述の『6.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。
- (3) 通常の診療時に比べ、来院回数、病院の滞在時間、検査回数が増える可能性があります。



### 6.3.予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、これまでの研究から以下の副作用が起こる可能性があると報告されています。

#### 【ゲムシタビン】

##### (1) 健康に大きな影響を及ぼす副作用

骨髄抑制、間質性肺炎、アナフィラキシー、心筋梗塞、うっ血性心不全、肺水腫、気管支痙攣、成人呼吸促迫症候群、腎不全、溶血性尿毒症症候群、皮膚障害、肝機能障害、黄疸、白質脳症

##### (2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST 上昇）
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血症、咳嗽、PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、A/G 比低下、 $\gamma$ -GTP 上昇、ウロビリノ尿
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、脱毛、そう痒感、蕁麻疹
注射部位	注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）、放射線照射リコール反応、血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

## 【XYZ】

## (1) 健康に大きな影響を及ぼす副作用

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網状赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）、ショック（頻度不明）、消化管障害（頻度不明）、急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（頻度不明）、急性心膜炎、心のう液貯留（頻度不明）、中枢神経系障害（頻度不明）

## (2) その他の副作用

	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚			発疹等	脱毛、有痛性紅斑
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系			倦怠感、頭痛等	
肝臓			肝障害	
腎臓				腎機能異常
泌尿器		膀胱内注入療法の 場合、頻尿、排尿痛、 膀胱炎、血尿等の膀胱刺激 症状		
その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

一般的にお薬の副作用は、個人差が大きく、どのような人にどんな副作用が出るかは人それぞれで、この臨床研究を開始する前に予測することはできません。

この臨床研究に参加し、研究薬の投与をうけた後にあなたの体調に大きな変化が起こったときは、研究薬の投与を一旦中止したり、投与量を減らしたり、

あるいは症状をやわらげる治療を行うこともあります。

具体的には、好中球減少が認められた場合、肺炎などの感染症を併発することがあるため、好中球の数を増やすお薬（G-CSF）を注射することがあります。また、吐き気が強い場合には、吐き気止めのお薬で対処します。

また、研究薬の投与前に B 型肝炎ウイルスに感染していることがわかっている方には、研究担当医師の指示に従って、肝炎が起こらないように、お薬（エンテカビル、テノホビル<sup>®</sup>）を飲んでいただきます。

研究期間中、研究担当医師はあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて臨床研究を行います。体調がいつもと違うと感じた場合には、適切な治療を行いますので、すぐに研究担当医師にお知らせください。

## 7. 研究に参加しない場合の他の治療法について

この臨床研究に参加しない場合でも、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療をします。

研究薬以外の抗がん剤を投与する化学療法、複数の抗がん剤を組み合わせる化学療法などがあります。他の抗がん剤としては、ティーエスワン<sup>®</sup>（1つの薬剤にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムという3成分が含まれるお薬）、フルオロウラシル（5-FU）、ゲムシタビンと併用するナブパクリタキセルなどがあります。

他の治療法を選択した場合、あなたの病状に、その治療法があてれば、進行がんの進行を遅らせる可能性があります。その場合でも、治療にともなう副作用が生じることがあります。また、あなたの病状に、その治療法があてなければ、研究担当医師がさらに他の治療法を検討します。

あなたの病状などによって治療法が異なるため、詳しくは、研究担当医師にご遠慮なくお尋ねください。

## 8. 研究の方法について

### 8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、それぞれの患者さんでは、2024年3月31日まで、または「12.研究を中止する場合について」に挙げられた理由に該当するまで、この研究薬の投与を継続するので、患者さん毎に参加期間は異なります。ただし、あなたやご家族のご希望により、いつでもこの臨床研究を中止できます。この臨床研究を中止した場合でも、そのことであなたが治療上の不利益をこうむることはありません。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から2024年3月31日まで実施されます。（募集期間：2022年1月31日まで）

この研究では、日本国内の2つの医療機関で計440名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

## 8.2.対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

## 8.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

## 8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対しての適格性を、後述の『8.7 スケジュール』及び『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方（もしくは患者さん）です。

### （1）参加できる基準

- ① 病理検査で腺癌または腺扁平上皮癌と確認されている
- ② 切除できない進行膵がんと診断されている
- ③ 膵がんに対して FOLFIRINOX 治療（術後アジュバント治療を含む）を受けたことがある
- ④ 全身状態の評価（Performance Status：PS）が 0～2
- ⑤ 登録前 2 週間以内の検査結果が、以下の基準を満たしている

白血球数：3,500 /mm<sup>3</sup> 以上

好中球数：2,000 /mm<sup>3</sup> 以上

ヘモグロビン量：10 g/dL 以上

血小板数：100,000 /mm<sup>3</sup> 以上

総ビリルビン値：2.0 mg/dL 以下

AST および ALT 値：150 U/L 以下

血清クレアチニン値：1.5 mg/dL 以下

クレアチニークリアランス：50 mL/min 以上

- ⑥ 登録前 4 週以内の心電図に臨床的に問題となる異常がない
- ⑦ この臨床研究への参加について、同意した時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満
- ⑧ この臨床研究の参加に関して、患者さんご本人から文書で同意が得られた

## (2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① 非常に重く、生命に危険がおよぶような他の病気にかかっている
- ② 活発な症状がある感染症にかかっている
- ③ 針を刺し水をぬかなければならないほど、腹部や胸部に水（腹水、胸水）がたまっている
- ④ 脾臓がんが脳や脊髄に転移している
- ⑤ 脾臓以外の他の臓器や器官にもがんがあり、活発な症状を示している
- ⑥ 重い症状の精神障害にかかっている
- ⑦ 妊娠中または妊娠している可能性がある
- ⑧ 他の医薬品、医療機器の治験または研究に参加している

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。その結果、この臨床研究に参加いただくことができないこともありますので、あらかじめご了承ください。

この臨床研究に参加するにあたり、他の病院や診療科を受診している場合は、必ず研究担当医師にその旨をお知らせください。あなたのご了承のもと、他の病院や診療科の医師に、あなたがこの臨床研究に参加されることをご連絡します。

また、この臨床研究に参加された後でも、研究担当医師があなたにとってこの臨床研究を続けるべきではないと判断したときは臨床研究を中止します。あなたの意思に反して中止せざるをえないこともありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

## 8.5.登録

研究担当医師は、患者さんの適格性を確認後に、この研究にあなたの登録を行います。

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

この臨床研究に参加することに同意いただいた患者さんには、ゲムシタビン療法群、XYZ 療法群の 2 グループのうち、どちらかのグループの治療法をうけていただきます。

グループはあなたの希望でもなく、われわれ研究担当医師が選択するものでもなく、誰の意思も入れずに決められます。そのため、現時点であなたがどちらのグループになるのかは誰にもわかりません。どちらのグループになるかは、それぞれ 1/2 の確率です。

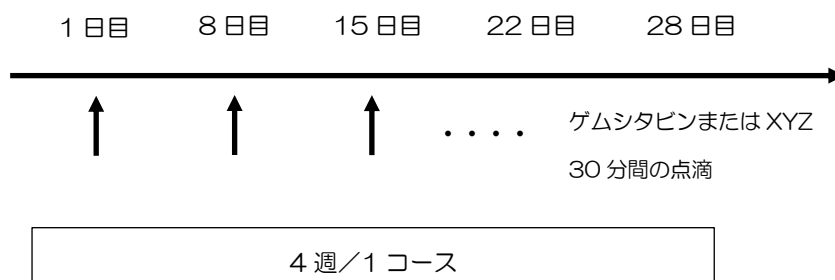
このように、誰の意思も入れずに治療法（グループ）を決定し、その結果を比較する方法を「無作為化<sup>むさくいか</sup>比較試験」と呼び、世界中の臨床試験や医学研究で使われています。この方法では、治療法をあなたや研究担当医師が選ぶことができませんが、研究担当医師の治療法に対する先入観などが入らずに、より客観的に治療法の優劣を見極めることができます。

## 8.6.治療方法

この臨床研究では、ゲムシタビンまたはXYZのどちらか決められた研究薬を投与します。

1日目、8日目、15日目に研究薬を投与し、その後、13日間のお休みの期間を設けます。お休み期間を含む4週間（28日間）を「1コース」として、2024年3月31日まで、もしくは研究担当医師が「12.研究を中止する場合ついて」に挙げられた理由に該当するまで研究薬の投与を繰り返します。それぞれの投与は、約30分かけて点滴します。

1コース目の1日目は、研究薬1,000mg/m<sup>2</sup>を投与します。



また、安全に研究薬を投与するために、あなたの身体の状態によって投与する研究薬の量が減ることや、研究薬の投与をスキップしたりコースの開始を遅らせるなど計画通りに研究薬の投与ができなくなることがあります。研究薬の投与開始後に起こった、あなたの身体の状態の変化に応じた研究薬の投与量や投与日については、研究担当医師または看護師等の補助的な研究協力者（CRC）にお尋ねください。

臨床研究の終了後も、ご希望により治療は引き続き受けられます。また、中止基準に該当して中止になった場合は研究としては終了しますが、その後の病状によっては通常の診療として同様の治療を再開することもあります。



## 8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期は下記の表に示します。

【表 1 検査スケジュール】

調査時期	投与前	各コース			
		1 週	2 週	3 週	4 週
研究薬（ゲムシタピン 又は XYZ）の投与		1 日目	8 日目	15 日目	
血液検査	●	●	●	●	●※
生化学検査	●	●	●	●	●※
症状の観察	●	●	●	●	●※
体重	●	適宜			
心電図、その他の検査	●	症状に応じて適宜			
胸部 X 線等	●	6 週間ごとに実施			
画像検査（効果判定）	●	6 週間ごとに実施			
腫瘍マーカー	●	6 週間ごとに実施			
B 型肝炎検査	●	4 週間ごとに実施（投与前検査が陽性だった方）			
C 型肝炎検査、 HIV 検査	●				
診察	●	●	●	●	●※
QOL アンケート	●	投与終了（中止）時、研究薬投与開始 6 週後、12 週後、 24 週後、以降 24 週ごとに実施			

血液検査：白血球数（免疫機能を確認）、好中球数（免疫機能を確認）、  
ヘモグロビン（酸素を全身へ運搬する機能を確認）、  
血小板数（出血を止める機能を確認）

生化学検査（血液検査）：クレアチニン（腎臓機能を確認）、  
総ビリルビン（肝臓機能を確認）、AST（GOT：肝臓機能を確認）、  
ALT（GPT：肝臓機能を確認）、LDH（主に肺炎をチェック）

腫瘍マーカー（血液検査、がんの可能性・勢いを確認する指標）：  
CA19-9、CEA

B型肝炎検査（血液検査、B型肝炎ウイルスに感染しているかどうかを確認）：  
HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、  
HBV-DNA定量（投与前にHBs抗原が陽性の方は、6週ごとにHBV-  
DNA定量検査）

C型肝炎検査（血液検査、C型肝炎ウイルスに感染しているかどうかを確認））：

HCV抗体

HIV検査（血液検査、HIVウイルスに感染しているかどうかを確認）

※：2コース目以降では、各コースの22日目の検査項目は実施しなくても良い。

## 8.8.調査・観察・検査項目

### 1) 血液検査と画像検査

この臨床研究に参加する前や参加期間中、または終了後には、【表1 検査スケジュール】に沿って、診察、血液検査、CT（X線を使って身体の断面を撮影する検査）、レントゲン（X線を使って身体を透過させて撮影する検査）などの画像検査を行います。採血量は通常約2～5mLです。これは、研究薬の投与が安全に実施できているかどうかを確認するとともに、研究薬の効果を確認するためのものです。

検査の内容および頻度は、この臨床研究だからという特別なものではなく、臓器がんに対して一般的に実施される範囲内です。

あなたの身体の状態により、研究担当医師がスケジュールにない別の検査を必要と判断したり、採血頻度や採血量を増やすことがあります。スケジュールが変更となることもあります。それらの場合は、研究担当医師の指示に従ってください。

なお、この臨床研究で決められた研究薬の投与が終わった後も、あなたの身体の状態により、研究薬の投与が終わった日の2週間後、あるいは体調が回復するまで診察や検査を続けることがあります。

### 2) 生活の質（QOL）の調査

この臨床研究では、あなたの「生活の質（Quality of Life：QOL）」を調べさせていただきます。「生活の質」とは、生活をおくるうえで「健康に対する満足を感じる度合い」のようなものです。「生活の質」を測定するには、アンケートのような短い質問にお答えいただく方法が一般的です。この臨床研究でも、「生活の質」に関する調査用紙をお渡しし、定期的にご記入いただきます。調査の時期は、研究薬の投与開始前、1コース目の研究薬投与開始後は6週後、12週後、24週後、以後24週ごと、研究終了（中止）

時です。いずれの場合も病院で調査用紙をお渡ししますので、あなたの思ったとおりにご記入ください。なお、可能な限り研究終了（中止）後も、1コース目の研究薬の投与開始日を起点として6週後、12週後、24週後、以後24週ごとの調査にご協力ください。

体調がすぐれないなどの理由で調査にご協力いただくことが難しい場合には、ご遠慮なくおっしゃって下さい。CRC が協力するなど、よりあなたのご負担の少ない方法をとらせていただきます。

## 8.9.併用薬・併用療法の制限

### （1） 併用治療薬剤、併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を確認します。

### （2） 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

### （3） 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下については実施することができません。

- ① 研究薬以外の抗悪性腫瘍剤：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法
- ② 抗悪性腫瘍療法：放射線療法、温熱療法、手術療法など
- ③ G-CSF（サイトカイン製剤）：予防的投与の場合

## 9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

### (1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

### (2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『8.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようにしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。

### (3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

### (4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

### (5) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず研究担当医師にお知らせください。

### (6) 妊娠について

男性および妊娠可能な患者さんは、研究担当医師と相談の上、研究期間中は確実に避妊<sup>※</sup>してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに研究担当医師にお知らせ下さい。

(※性行為をしないことが唯一の確実な避妊方法です。避妊処置としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用するという方法があります。)

## 10. 健康被害が発生した場合について

研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、研究担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。なお、次の条件に該当する場合は補償の対象にはなりません。

- 1) 研究との因果関係がない健康被害
- 2) 試験薬が効かなかった場合
- 3) あなたに過失がある場合
- 4) 医療機関や研究担当医師など、第三者に法的責任がある場合

あなたが補償を希望する場合、または補償対象かなど相談したい場合は、研究担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号及びご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

## 11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

## 12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合
- (2) あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- (3) 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (4) あなたが妊娠したことがわかった場合
- (5) この研究全体が中止となった場合
- (6) あなたの膵臓がんの状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- (7) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 13. 費用負担について

### 13.1. ご負担いただく費用について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。

### 13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加すると通常よりも来院の回数や検査の数が増える可能性があるため、研究に参加していただいている間に 1 回の来院につき 3,000 円を負担軽減費としてお渡しいたします。負担軽減費は QUO カードにて支払われます。

## 14. 試料・記録・情報について

### 14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT（以下に Web サイトの URL をお示します）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<http://jrct.niph.go.jp/>

## 14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』）をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

## 14.3. 個人情報の保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見る場合がありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

## 14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

### （1）試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。



## (2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報外部に漏れないように十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

## (3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

## (4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

# 15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、△□製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、△□製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

## 16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。ですが、その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

## 17. 研究に関する窓口

### 17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 消化器内科で行います。

#### 【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

#### 【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 消化器内科

#### 【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

#### 【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 消化器内科

## 17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

**【研究担当医師】**

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 消化器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

**【研究協力者】**

氏名：加藤 花子

職名：研究コーディネーター

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

## 17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

## 同意文書

AB 大学病院

消化器内科長 山田 太郎 殿

私は、FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発肺癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 Gemcitabine and XYZ Trial（GEXT）について、説明文書を受け取り、以下の内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

1. 臨床研究について	9. あなたに守っていただきたいこと
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	10. 健康被害が発生した場合について
3. あなたの病気（〇〇がん）について	11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について
4. 使用する薬剤（研究薬）について	12. 研究を中止する場合について
5. 予想される利益および不利益について	13. 費用負担について
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	14. 試料・記録・情報について
7. 研究の目的について	15. 利益相反・研究の資金源について
8. 研究の方法について	16. 知的財産権の帰属について
	17. 研究に関する窓口

## 【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名：

医療機関保存用

## 同意文書

AB 大学病院

消化器内科長 山田 太郎 殿

私は、FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発肺癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT) について、説明文書を受け取り、以下の内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

1. 臨床研究について	9. あなたに守っていただきたいこと
2. 臨床研究への参加同意と撤回について	10. 健康被害が発生した場合について
3. あなたの病気（〇〇がん）について	11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について
4. 使用する薬剤（研究薬）について	12. 研究を中止する場合について
5. 予想される利益および不利益について	13. 費用負担について
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について	14. 試料・記録・情報について
7. 研究の目的について	15. 利益相反・研究の資金源について
8. 研究の方法について	16. 知的財産権の帰属について
	17. 研究に関する窓口

## 【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名：

西暦2019年11月1日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 消化器内科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	消化器内科 准教授	■臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )
		<input type="checkbox"/> 臨床研究業務全般 <input type="checkbox"/> ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年11月1日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 消化器内科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	消化器内科	■臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

---

FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対する

ゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の

第Ⅲ相無作為化比較臨床試験

Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT)

## 疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師

AB 大学病院 消化器内科 教授

山田 太郎

版数：第 1 版

作成年月日：2019 年 11 月 12 日



---

## 目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	6
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	6
5.4 研究終了後の対応.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

---

## 1. 用語の定義

### 1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

### 1.2 感染症

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

## 2. 目的

本手順書は、「FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))」(以下、本研究)において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

## 3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

### 4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

---

### 4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

## 5. 疾病等の対応に関する手順

### 5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

#### 5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡))の「統一書式8」(以下、統一書式)を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5 疾病等の報告内容及び期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15 日
	できる	15 日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は 1～3 に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15 日
	できる	30 日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び 1～5 に該当するもの）	できない	15 日
	できる	15 日
感染症（重篤でないもの）	できない	15 日
	できる	—

### 5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して 1 年ごとに、当該期間満了後 2 月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

## 5.2 疾病等発生後の対応

### 5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

---

### 5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

### 5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

### 5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

## 6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

## 7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月12日	新規作成

以上

FOLFIRINOX に不応となった  
切除不能・再発膵癌に対する  
ゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の  
第Ⅲ相無作為化比較臨床試験  
(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

モニタリング手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 消化器内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 11 月 12 日

## 目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	7
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	8
8.1 モニタリング報告書.....	8
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	8
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂 .....	9
----------------------	---

別紙 1

別紙 2



## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験（Gemcitabine and XYZ Trial（GEXT）」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験（Gemcitabine and XYZ Trial（GEXT））
- 研究デザイン：非盲検、多施設共同無作為化比較研究

## 3. モニタリング実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院  
消化器内科 教授  
山田 太郎

### 3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。

- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

## 4.2 モニタリング業務受託機関

### 4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

### 4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PL に提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PL に報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

## 5. モニタリング担当者の要件及び指名

### 5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

### 5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。

- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

## 6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくはE-mail、電話、FAX等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

## 7. モニタリング手順

### 7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

### 7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書入手し、内容を確認する。
  - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
  - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

### 7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

## 7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

## 7.5 直接閲覧

### 7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 研究終了後

### 7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録（カルテ、看護記録、ワークシート等）
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

### 7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

### 7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。

- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。
- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

## 7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

## 7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

## 7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

## 8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

### 8.1 モニタリング報告書

#### 8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。

- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

### 8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式 2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

## 9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

## 10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

## 11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第 1 版	2019 年 11 月 12 日	新規作成

以上

様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

## モニタリング担当者 指名書

株式会社△△  
事業推進部

\_\_\_\_\_  
殿

株式会社△△  
事業推進部長

\_\_\_\_\_  
印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対する  
ゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験  
(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

以上



# モニタリング報告書

研究の名称			
モニタリング 担当者氏名	印	作成 日	20    /    /
実施日時	20    /    /    (    ) :    ~    :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 (    )
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/    / 氏名 : 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	---------------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

様式E 利益相反管理計画

研究課題： FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の  
第Ⅲ相無作為化比較臨床試験(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究代表医師	山田太郎
研究分担医師	佐藤二郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
		研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)			
△□製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	受入方法	直接	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			



様式E 利益相反管理計画

研究課題： FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の  
第Ⅲ相無作為化比較臨床試験(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎
研究分担医師	田中五郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書への COI記載※	説明文書での COI開示※
		研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)			
△□製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	受入方法	直接	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入金額	10,000,000円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			



FOLFIRINOX に不応となった  
切除不能・再発膵癌に対する  
ゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の  
第Ⅲ相無作為化比較臨床試験  
Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT)

監査手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 消化器内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 11 月 12 日

## 目次

1. 目的 .....	2
2. 適応範囲 .....	2
3. 監査実施体制 .....	2
3.1 研究代表医師 .....	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務 .....	2
4.1 研究代表医師 .....	2
4.2 監査担当者 .....	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期 .....	3
7. 監査手順 .....	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備 .....	3
7.3 監査の実施 .....	3
7.4 監査結果の検討 .....	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領 .....	4
8. 守秘義務 .....	4
9. 記録の保管 .....	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書



## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験(Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
- 研究デザイン：非盲検、多施設共同無作為化比較研究

## 3. 監査実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院  
消化器内科 教授  
山田 太郎

### 3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- 監査報告書の確認を行う。

### 4.2 監査担当者

- 監査計画書を作成する。
- 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

## 5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
  - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
  - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
  - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
  - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
  - 5) 公正の立場を保持できること

## 6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

## 7. 監査手順

### 7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。

監査計画書には次の事項を記載する。

  - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
  - 2) 監査担当予定者
  - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
  - 4) 監査実施時期
  - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

### 7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

### 7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録

- (5) 利益相反の管理に関する記録
- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

## 7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

## 7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式 3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
  - 2) 監査報告書番号
  - 3) 被監査研究機関名
  - 4) 監査の対象
  - 5) 監査実施日
  - 6) 監査の基準文書
  - 7) 監査実施者
  - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式 4）」の 14 日以内の提出を要請する。

## 7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式 5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

## 8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第 10 条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

## 9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

## 10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月12日	新規作成

年 月 日

## 監査担当者指名書

株式会社△△  
代表取締役 \_\_\_\_\_ 印

下記の者を、「FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対する  
ゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較試験」の監査担  
当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) \_\_\_\_\_

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任で  
あると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等が  
できること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

## 監査計画書

研究代表医師

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膀胱癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較研究
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

# 監査報告書

研究責任医師

\_\_\_\_ 殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_ 印

研究の名称	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

## 監査報告書に対する回答書

株式会社△ △  
監査担当者

\_\_\_\_\_  
殿

研究責任医師

\_\_\_\_\_  
印

研究の名称	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膀胱癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上



様式 5  
年 月 日

## 回答確認書

研究責任医師

\_\_\_\_\_ 殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△ △  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膀胱癌に対するゲムシタビン単独療法と XYZ 単独療法の第Ⅲ相無作為化比較試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

<研究薬(ゲムシタビン)の概要>

研究薬名（一般名）	ゲムシタビン
製造元	○×製薬株式会社
剤形	凍結乾燥剤（注射剤）
成分・含量	1 バイアル中のゲムシタビン塩酸塩含有量 200mg バイアル：228mg（ゲムシタビンとして 200mg） 1g バイアル：1140mg（ゲムシタビンとして 1000mg）
貯法	室温保存
効能・効果	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫
作用機序	<p>ゲムシタビンはヌクレオシド能動輸送体を介して細胞内に入る。細胞内で、ゲムシタビンはデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジン一リン酸（dFdCMP）になる。さらに、その後、ジフルオロシチジン二リン酸と三リン酸（dFdCDPとdFdCTP）に変換される。全体的にはDNAへの同化や影響はシタラビンに似ている。</p> <p>しかし、抑制の反応速度、作用部位、DNAへの取込み様式、さらには臨床活性のスペクトルがシタラビンと異なる。シタラビンとは違い、ゲムシタビンの細胞毒性は細胞周期のS 期に限定されず、飽和状態の細胞にも対数増殖期にある細胞にも等しく効果を示す。毒性はDNA合成に対するいくつかの効果が重なった結果生じていると思われる。dFdCTP はdCTP と競合して、DNAポリメラーゼの活性を弱く阻害する。</p> <p>dFdCDPはリボヌクレオチド還元酵素を強力に阻害し、DNA合成に必須なデオキシヌクレオチドを枯渇させる。dFdCTPはDNA に取り込まれ、さらにもう一塩基、ヌクレオチドが取り込まれるとDNA合成が停止する。DNAに組み込まれたdFdCMPは修復に対して抵抗性を示すので、この“余分な”ヌクレオチドは、dFdCTPをDNA修復酵素から隠すのに重要な役割を担っているように思われる。dFdCTPのDNAへの取込みは、ゲムシタビンによるアポトーシス誘導に必須である。</p>
用法・用量	<p>非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対しては、通常、成人にはゲムシタビンとして1 回 1000mg/m<sup>2</sup>を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。</p>

禁忌	1) 高度な骨髄抑制のある患者 2) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者 3) 胸部への放射線療法を施行している患者 4) 重症感染症を合併している患者 5) 本剤の成分に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人			
副作用	主な副作用 1) 骨髄抑制（白血球減少（72.6%）、好中球減少（69.2%）、血小板減少（41.4%）） 2) 貧血（ヘモグロビン減少（66.5%）、赤血球減少（52.6%）） 3) 間質性肺炎（1.0%） 4) アナフィラキシー（0.2%） 5) 心筋梗塞（0.2%） 6) うっ血性心不全（頻度不明） 7) 肺水腫（頻度不明） 8) 気管支痙攣（頻度不明） 9) 成人呼吸促迫症候群（ARDS） 10) 腎不全（0.2%） 11) 溶血性尿毒症症候群（0.2%） 12) 皮膚障害（頻度不明） 13) 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明） 14) 白質脳症（頻度不明） その他の副作用			
	副作用分類	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
	循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST 上昇）
	呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽	PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
	腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
	消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
	肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、	ビリルビン上昇、A/G 比低下、 $\gamma$ -GTP 上	

			Al-P 上昇	昇、ウロビリ 尿	
		精 神 神 経 系		頭痛、めまい、不 眠、知覚異常	嗜眠、しびれ
		皮 膚	発疹	脱毛、そう痒感	蕁麻疹
		注射部位	注 射 部 位 反 応 (静脈炎、疼痛、 紅斑)		
		血管障害		末梢性血管炎	末梢性壊疽
		その他	疲労感、発熱、イン フルエンザ様 症状（倦怠 感、 無力症、発熱、頭 痛、悪寒、筋痛、 発汗、鼻炎等）、 放射線照射リコ ール反応注、血 小板増加	体重減少、尿糖 陽性、好酸球増 多、関節痛、悪 寒、味覚異常、鼻 出血、倦怠感、浮 腫、CRP 上昇、 体重増加、疼痛、 ほてり、胸部不 快感	眼底出血、眼脂、無 力症、顔面浮腫
使用上の注意	骨髄抑制、間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症、肝障害、アルコール依 存症の既往又は合併、腎障害、高齢者、心筋梗塞の既往のある患者には慎重に投 与する。				

<研究薬(XYZ)の概要>

研究薬名（一般名）	XYZ
製造元	△□製薬株式会社
剤形	注射液
成分・含量	1 バイアル中の XYZ 含有量 500mg バイアル：500mg 含有
貯法	室温保存
効能・効果	胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌
作用機序	XYZは腫瘍組織でエステラーゼにより加水分解され、ヌクレオシド能動輸送体を介して細胞内に入る。細胞内で、XYZはデオキシシチジンキナーゼによってリン酸化され、ジフルオロデオキシシチジンリン酸（dFdCMP）になる。さらに、その後、ジフルオロシチジン二リン酸と三リン酸（dFdCDPとdFdCTP）に変換される。全体的にはDNAへの同化や影響はシタラビンに似ている。 しかし、抑制の反応速度、作用部位、DNAへの取込み様式、さらには臨床活性

	<p>のスペクトルがシタラビンと異なる。シタラビンとは違い、XYZの細胞毒性は細胞周期のS 期に限定されず、飽和状態の細胞にも対数増殖期にある細胞にも等しく効果を示す。毒性はDNA合成に対するいくつかの効果が重なった結果生じていると思われる。dFdCTP はdCTP と競合して、DNAポリメラーゼの活性を弱く阻害する。</p> <p>dFdCDPはリボヌクレオチド還元酵素を強力に阻害し、DNA合成に必須なデオキシヌクレオシドを枯渇させる。dFdCTPはDNA に取り込まれ、さらにもう一塩基、ヌクレオチドが取り込まれるとDNA合成が停止する。DNAに組み込まれたdFdCMPは修復に対して抵抗性を示すので、この“余分な”ヌクレオチドは、dFdCTPをDNA修復酵素から隠すのに重要な役割を担っているように思われる。dFdCTPのDNAへの取込みは、XYZによるアポトーシス誘導に必須である。</p>															
用法・用量	<p>胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌に対しては、通常、成人にはXYZ として1 回 1000mg/m<sup>2</sup>を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は患者の年齢及び状態により適宜増減する。</p>															
禁忌	XYZ に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者															
副作用	<p>主な副作用</p> <p>1) 骨髓機能抑制に伴う血液障害（汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等）</p> <p>2) ショック（頻度不明）</p> <p>3) 消化管障害（消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（いずれも頻度不明））</p> <p>4) 急性呼吸促迫症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）</p> <p>5) 急性心膜炎、心のう液貯留（いずれも頻度不明）</p> <p>中枢神経系障害（脳症（白質脳症を含む）、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害（意識消失を含む）等）の中枢神経系障害（いずれも頻度不明））</p> <p>その他の副作用</p> <table><tr><td>副作用分類</td><td>10～20%未満</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹等</td><td>脱毛、有痛性紅斑</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振</td><td>腹痛・下痢</td><td>口内炎等</td><td></td></tr></table>	副作用分類	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明	皮膚			発疹等	脱毛、有痛性紅斑	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
副作用分類	10～20%未満	5～10%未満	5%未満	頻度不明												
皮膚			発疹等	脱毛、有痛性紅斑												
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等													

	精神神経系			倦怠感、頭痛等	
	肝臓			肝障害	
	腎臓				腎機能異常
	泌尿器		膀胱内注入療法の場合、頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
	その他			発熱	結膜炎、血栓性静脈炎
使用上の注意	骨髄機能抑制、肝障害、腎障害のある患者、感染症を合併する患者、高齢者には慎重に投与する。				

## QOL アンケート（EQ-5D）

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角（□）1 つに✓印をつけてください

### 移動の程度

- ・私は歩き回るのに問題はない ☐
- ・私は歩き回るのにいくらか問題がある ☐
- ・私はベッド（床）に寝たきりである ☐

### 身の回りの管理

- ・私は身の回りの管理に問題はない ☐
- ・私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある ☐
- ・私は洗面や着替えを自分でできない ☐

### ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- ・私はふだんの活動を行うのに問題はない ☐
- ・私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある ☐
- ・私はふだんの活動を行うことができない ☐

### 痛み／不快感

- ・私は痛みや不快感はない ☐
- ・私は中程度の痛みや不快感がある ☐
- ・私はひどい痛みや不快感がある ☐

### 不安／ふさぎ込み

- ・私は不安でもふさぎ込んでもいない ☐
- ・私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる ☐
- ・私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる ☐

西暦2019年 12月 10日

## 技術専門員評価書

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (JRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発肺癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT)
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>肺癌</u> ) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学 薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>臨床研究の特徴</p> <p>この研究は、切除不能、再発肺癌の一次化学療法としてFOLFIRINOXをおこなった患者に対する二次化学療法として、すでに一次化学療法として有用性が示されているゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法を用いた無作為比較試験である。</p> <p>注意すべき点</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>XYZの二次化学療法としての情報の記載が乏しいと思われる。二次化学療法としてのXYZの第Ⅱ相試験の結果(その場合は主要評価項目はPFSか)を提示する必要がある。</li> <li>説明文書(P6)に、異なる作用メカニズムの治療薬の説明の中でFOLFIRINOX不能例の二次化学療法としてゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法(GnP療法)の記載をするべきと思われる。GnP療法は肺癌に対する一次化学療法として有用性が示されている治療である。そうでないと、試験に参加しない場合でもゲムシタビンかXYZの選択肢しかないように受け取られかねない。</li> </ol> <p>総評</p> <p>2019年時点で肺癌の二次化学療法における標準治療は肺癌診療ガイドライン上でも定まっておらず、本無作為試験による有効性や安全性の評価の結果は肺癌の二次化学療法の選択における重要な知見となる可能性があり、本試験は大変意義のあるものと考ええる。</p>

\*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。



西暦2020年 1月17日

## 技術専門員評価書

## 認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膀胱癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: _____) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p><b>【臨床研究の特徴】</b></p> <p>本研究計画は、2種類の単剤療法 (ゲムシタビンとXYZ) について主要評価項目 (全生存期間) の差異を非盲検・多施設共同無作為化比較試験で検証する計画となっています。</p> <p><b>【注意すべき点など】</b></p> <p>#1. 登録予定期間について</p> <p>研究計画書p. 39では、登録予定期間として「jRCT登録～2022年1月31日」と記載されており、登録期間は約2年となっています。一方で、研究計画書p. 10では「jRCT登録～2023年1月31日」と記載されており約3年となっています。</p> <p>登録期間が2年として、Lakatos (Biometrics 1988;44:229-241) の方法で算出すると、各群204症例が必要となります。登録期間について再度確認し、必要に応じて症例数の再計算が必要と考えます。</p> <p>#2. 非盲検である点について</p> <p>本研究は非盲検で実施される計画となっています。ゲムシタビンとXYZで患者の治療効果に対する期待が異なれば、薬効とは別に評価項目に影響を与える可能生があります。特に、副次評価項目のEQ-5Dでは大きいと考えられます。可能な限り盲検化する方法を検討する必要があると考えます。</p> <p>また、医療者側も同様に、ゲムシタビンとXYZの違いによって医療行為の質などに影響する可能生があります。特に、増悪の有無を評価する者では、この影響が大きくなります。さらに、解析者への盲検は大きなデメリット無しに実行できます。このため、医療者・解析者への盲検化も必要と考えます。</p>

	<p>#3. Cox比例ハザードモデル</p> <p>本研究では、全生存期間の解析について、Cox比例ハザードモデルを用いる旨が記載されています。このモデルは比例ハザード性が必要です。もし、比例ハザード性が満たされていない場合の対処について検討する必要があると考えます。</p> <p>#4. 割付け方法について</p> <p>割付方法については、研究計画書p. 40にて「割付調整因子は…と設定する。」との記載があります。しかし、ここで列挙された割付調整因子を用いて、具体的にどのような割付を実施するのかについて記載がありません。層化だけを行なうのか、層化ブロックとするのか、あるいは、最小化法などの動的割付けなのか等を具体的に検討しておく必要があると考えます。</p> <p>また、多施設共同研究ですので、割付調整因子に「施設」も加えることの検討が必要と考えます。</p> <p><b>【総評】</b></p> <p>概ね妥当な研究計画であると考えられます。ただし、因果推論を更に妥当なものとするためには、盲検化が必要であると考えます。</p>
--	--

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 8日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>消化器疾患、特に胆膵疾患</u> ) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>●臨床研究の特徴 新規膵癌治療薬XYZの治療効果、安全性の評価および、エビデンスに乏しい膵癌化学療法2nd lineのkey drugを選定するための多施設共同RCTである。標準治療であるゲムシタビンとの比較試験であり、XYZの治療効果および安全性を十分評価しうる臨床研究である。</p> <p>●注意すべき点 片群220例という大規模臨床試験であり、2施設のみで登録期間内に症例集積が可能かどうか(※ちなみに岡大および関連施設では難しい)。各施設の症例数からみて実現可能性が低いのであれば、症例集積と倫理的観点からもクロスオーバーデザインで行ってもよいかもしれない。</p> <p>●考えられるメリット・デメリット ゲムシタビンに対するXYZの優位性もしくは非劣性を示すことができれば、切除不能膵癌における新たな治療選択肢となり得るため、与えられる恩恵は大きい。しかしながら試験過程において参加者にとっての有望な他治療(ゲムシタビン+ナブパクリタキセルなど)を逃す可能性もあり注意が必要である。</p> <p>●総評 新薬XYZの治療効果を評価し、膵癌治療の発展に資する臨床試験と考える。</p>

\*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 14日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

(所属) 部長

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXの不応となった切除不能・再発肺癌に対するゲムシタビン単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>消化器・総合外科</u> ) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; <u>          </u> ) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; <u>          </u> ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input checked="" type="checkbox"/> その他: <u>医療安全管理</u>
評価の内容	<p>○説明同意文書6ページ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・説明文4行目。手術で取り除くことができず→なぜ取り除けないのか分かりにくい。</li><li>・説明文9行目。2次治療という用語から、1次治療があるのだろうと想像されるが、その用語がないので分かりにくい。</li><li>・XYZの性質として、保険適用されている、腫瘍縮小効果がある、少数の患者の協力による臨床試験の結果しかない、効果は十分確かめられていない、と記載されている。これでは、XYZの治療を受けること自体が不利益なように読めるがいかがか。</li></ul> <p>○説明同意文書8ページ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・XYZによる治療を選択することのゲムシタビンとの比較におけるメリットが不明。メリットがわからないのに、不利益だけがありそうに読める。</li><li>・不利益がイメージしにくい。採血が多いとはどのくらいの量を言っているのか。一方で18ページには、採血量や頻度は「臨床研究だからという特別なものではなく、膀胱がんに対して一般的に実施される範囲内です。」と記載されているが、矛盾していないか。</li></ul> <p>○説明同意文書11ページ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・B型肝炎ウイルスに感染している患者に対する対応は、副作用のページの記述の一</li></ul>

	<p>部として記載するのではなく、別途具体的に記載してはどうか。肝炎ウイルス再活性化や劇症肝炎に触れてはどうか。</p> <p>○臨床研究の終了後にも希望や病状により引き続きXYZの投与が受けられるように読めるが、その場合の医療費の負担はどのようなになっているか。</p> <p>○説明同意文書12ページ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「7. 研究に参加しない場合の他の治療法について」には、研究外におけるゲムシタビンやXYZの投与が可能であるか不明。6ページに記載されるように保険適用薬なので、投与可能なのではないのでしょうか。</li> </ul> <p>○説明同意文書21ページ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・健康被害と9-10ページに記載されている副作用との関係はどうなっているか。具体的には、副作用は補償対象になるのか。</li> <li>・10項3行目「あなたの健康保険を使用します」は公的医療保険制度が個人単位に給付制度になっているように聞こえるが、実際は基本的に一律の制度なので、「保険診療として行われます」がより正確なように思います。</li> <li>・11項「あなたの安全性や研究への意思に影響を与えるような新たな情報」の具体的な内容を記載した方が理解が深まると思われる。</li> </ul> <p>○説明同意文書23ページ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・費用負担についてはこれで良いか。</li> <li>・負担軽減費として現物や現金ではなくQUOカードを無償提供されることとなっているが、これによりどの程度の軽減になるのか。</li> </ul> <p>○説明同意文書24ページ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・14.2部分。お知らせ、と、ご説明、という用語が出てくるが、使い分けているのか。</li> <li>・15.3部分。同意文書に署名した場合は、上記内容にも同意したことになる、と特別な書き方がなされている。しかし実際の同意文書（患者さん保存用）には、「14.資料・記録・情報について」と記載されているのみである。同意文書を丁寧に記載するなど、両者を整合させる必要があるのではないか。</li> </ul>
--	--

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦 2019年 12月 13日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (jRCT番号)	模擬審査
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の第 相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域 (疾患領域名: _____) 臨床薬理学 ( 毒性学 薬力学・薬物動態学 その他; _____) 生物統計家 医療機器 ( 臨床工学 材料工学 その他; _____) 再生医療 その他; _____
評価の内容	臨床研究の特徴
	<p>注意すべき点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● p.2 目次 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 3.3.5 効果安全性評価委員会委員長 が抜けている。</li> </ul> </li> <li>● p.36 6.2 目標症例数について <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 一次治療におけるFOLFIRINOXの生存期間中央値(MST)の見積値を11.1ヶ月としているが、この根拠はp.39-40 7.3 科学的合理性の根拠に記載のある通りでよい。であるならば、本研究は遠隔転移(11.1ヶ月)/局所進行(24.4ヶ月)/術後再発(26.0ヶ月)が対象であるにもかかわらず、この遠隔転移のMST11.1ヶ月に基づいてゲムシタピン群を4.5ヶ月、XYZ群を6.0ヶ月と見積</li> </ul> </li> </ul>



	疑義事項への回答が得られ、必要に応じて適切に研究計画書が修正されれば、研究の実施は可と考える。
研究者回答欄	

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。



整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦 2019年 12月 13日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (jRCT番号)	模擬審査
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の第 相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域 (疾患領域名: _____) 臨床薬理学 ( 毒性学 薬力学・薬物動態学 その他; _____) 生物統計家 医療機器 ( 臨床工学 材料工学 その他; _____) 再生医療 その他; _____
評価の内容	臨床研究の特徴
	注意すべき点
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● p.2 目次 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 3.3.5 効果安全性評価委員会委員長 が抜けている。</li> </ul> </li> <li>● p.36 6.2 目標症例数について <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 一次治療におけるFOLFIRINOXの生存期間中央値(MST)の見積値を11.1ヶ月としているが、この根拠はp.39-40 7.3 科学的合理性の根拠に記載のある通りでよい。であるならば、本研究は遠隔転移(11.1ヶ月)/局所進行(24.4ヶ月)/術後再発(26.0ヶ月)が対象であるにもかかわらず、この遠隔転移のMST11.1ヶ月に基づいてゲムシタピン群を4.5ヶ月、XYZ群を6.0ヶ月と見積もっているのはなぜか。また、症例数設定根拠の個所にも見積値の根拠となる文献を適切に引用すべきと考える。</li> <li>➢ どの解析方法に基づいて症例数を算出したのか記載が必要ではないか。</li> <li>➢ 解析除外例を約5%と見込んでいるが約10%として計算していると思われる。</li> <li>➢ MST1.5ヶ月の延長は臨床的にどのような意義あるのか。</li> </ul> </li> <li>● p38 7.2 研究の方法について <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 7.2.1 研究実施期間について、登録期間3年、追跡期間1年 (目標症例数設</li> </ul> </li> </ul>

	<p>定根拠より)とあるが、記載の登録・実施予定期間では足りないのではないか。また、追跡期間についての記載が必要ではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間について、「治験」とあるが「研究」の間違いと思われる。</li> <li>● p.39 7.2.7 盲検化・割付方法について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ランダム化の方法(層別ブロックランダム化、動的割付など)の記載が必要ではないか。</li> <li>➤ がんは登録患者の背景、治療、有効性、安全性評価に施設間差があることが知られているため、割付調整因子に施設を含める必要があるのではないか。</li> </ul> </li> <li>● p.52 10.3 2) 増悪について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 追跡不能な研究対象者の打ち切りの定義が必要ではないか。</li> </ul> </li> <li>● p.66 13.3 解析方法について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有意水準の記載が必要である。</li> <li>➤ 「有効性評価項目の解析は、ITTを主たる解析対象集団とする。」とあるが、p.67 (2) 有効性評価：主要評価 全生存期間(OS)では、「主解析はFASで行い、・・・」とあり、記載の不整合がみられる。</li> <li>➤ どのような統計的仮説(帰無仮説)を立てているのかの記載、主たる解析結果の判断基準の記載があるとよいのではないか。</li> <li>➤ 全生存期間(OS)の解析方法について、3行目の解析方法は「層別Cox比例ハザードモデル」と記載したほうがよいのではないか。また、Greenwoodの公式を用いて「累積生存割合等」の両側95%信頼区間を求めるとあるが、「年次生存割合」の両側95%信頼区間の間違いではないか。</li> <li>➤ (3) 有効性評価：主たる副次評価 の位置づけ(解釈の際の重要性や役割など)がの記載があるとよいのではないか。また検定の多重性の調整の有無について記載があるとよいのではないか。</li> </ul> </li> <li>● p.68 13.4 中間集計について 中間解析の実施も一案と考えるかどうか。</li> </ul> <p>考えられるメリット・デメリット</p> <p>総評</p> <p>疑義事項への回答が得られ、必要に応じて適切に研究計画書が修正されれば、研究の実施は可と考える。</p>
研究者回答欄	<ul style="list-style-type: none"> <li>● p.36 6.2 目標症例数について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ どの解析方法に基づいて症例数を算出したのか記載が必要ではないか。Lakatos の方法を使用しています。「{Lakatos normal approximation method log-rank test;有意水準=0.05(両側検定)}」との表現を追加致した。</li> <li>➤ 解析除外例を約5%と見込んでいるが約10%として計算していると思われる。10%の誤記でございました。</li> </ul> </li> <li>● p.39 7.2.7 盲検化・割付方法について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ランダム化の方法(層別ブロックランダム化、動的割付など)の記載が必要ではないか。</li> </ul> </li> </ul>

	<p>層別ブロックランダム化を想定しております。その旨追記致しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ がんは登録患者の背景，治療，有効性，安全性評価に施設間差があることが知られているため，割付調整因子に施設を含める必要があるのではないかと．結果に強い影響があると考えられる因子として，割付調整因子は「局所進行/遠隔転移/切除後再発」および「PS 0-1/PS 2」を設定致しました。各施設での登録例数は8例程度を見込んでいるため、上記を加味した上で施設を割付調整因子として設定するためには例数が不十分であると考え、施設を割付調整因子として含みませんでした。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● p.66 13.3 解析方法について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有意水準の記載が必要である．5%としての記載を追加致しました。</li> <li>➤ 「有効性評価項目の解析は，ITTを主たる解析対象集団とする．」とあるが，p.67 (2) 有効性評価：主要評価 全生存期間(OS)では，「主解析はFASで行い，・・・」とあり，記載の不整合がみられる．ITTの記載をすべて削除し、主解析をFASに統一致しました。どのような統計的仮説（帰無仮説）を立てているのかの記載，主たる解析結果の判断基準の記載があるとよいのではないかと．主たる評価は、FASを対象とした層別ログランク解析（有意水準5%）に基づく検定結果としているため、判断基準の記載は割愛させていただきます。</li> <li>➤ 全生存期間(OS)の解析方法について，3行目の解析方法は「層別Cox比例ハザードモデル」と記載したほうがよいのではないかと．また，Greenwoodの公式を用いて「累積生存割合等」の両側95%信頼区間を求めるとあるが，「年次生存割合」の両側95%信頼区間の間違いではないかと．ご指摘の通りですので、共に修正致しました。</li> <li>➤ (3) 有効性評価：主たる副次評価の位置づけ（解釈の際の重要性や役割など）が記載があるとよいのではないかと．また検定の多重性の調整の有無について記載があるとよいのではないかと．副次評価項目の位置づけに関しましては、10.2節に設定根拠を記載させていただきます。また、無増悪生存期間における層別ログランクに基づき判断するため、多重性の調整は不要と考えております。</li> </ul> </li> <li>● p.68 13.4 中間集計について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 中間解析の実施も一案と考えるがどうか．ゲムシタビン、XYZは共に膵癌の適応が得られた承認済みの薬剤であり、早期承認を目的とした有効中止、安全性・有効性による問題を想定した無効中止いずれの視点からも中間解析の実施は不要と考えております。</li> </ul> </li> </ul>
--	---

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
区分	特定臨床研究 非特定臨床研究
	医薬品 医療機器 再生医療等製品

西暦2019年12月19日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号 <sup>*1</sup> (jRCT番号)	
研究名称	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の第 相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	対象疾患領域 (疾患領域名: 消化管疾患 がん (膵・胆 道)) 臨床薬理学 ( 毒性学 薬力学・薬物動態学 その他; _____ ) 生物統計家 医療機器 ( 臨床工学 材料工学 その他; _____ ) 再生医療 その他; _____
評価の内容	臨床研究の特徴
	本研究は切除不能・再発膵癌患者に対して、一時治療としてFOLFIRINOX(5-FU・イリノテカン・オキサリプラチン・レボホリナートを用いた多剤併用化学療法)を用いた後にFOLFIRINOXに不応になった患者を対象として、2次治療としてゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法の無作為化比較臨床試験 (第三層) である。2次治療としてゲムシタピン単独療法とXYZ単独療法を比較し、2次治療として、どちらが優れた治療法であるかを比較する事を目的としている。XYZ単独療法は、作用機序より考慮しゲムシタピン単独療法よりも副作用発現率が低いいため投与継続性が保たれるため、治療効果が良好であることが期待されている。
	注意すべき点
	主要評価項目である無増悪生存期間は妥当です。データーに関して用いる統計学的な根拠もしっかりとしています。注意すべき点は、本試験実施において化学療法の投与基準・減量基準・中止基準を厳守して実施をすることと思われます。2次治療としてゲムシタピン+アブラキサンを用いないことより発生しうる不利益の可能性に関して明記した方が望ましいと考えます。
	考えられるメリット・デメリット

	総評
研究者回答欄	

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

整理番号	
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 特定臨床研究 <input type="checkbox"/> 非特定臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品

西暦 2020年 1 月 10 日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 殿

技術専門員

(氏名) 〇〇〇〇〇〇

下記の臨床研究における科学的観点での評価について以下のとおり報告いたします。

## 記

臨床研究 実施計画番号*1	
臨床研究課題 名	FOLFIRINOXに不応となった切除不能・再発膵癌に対するゲムシタビン 単独療法とXYZ単独療法の第Ⅲ相無作為化比較臨床試験 (Gemcitabine and XYZ Trial (GEXT))
技術専門員の 専門分野	消化器外科学
研究の妥当性	<input checked="" type="checkbox"/> あり ただし修正が必要 <input type="checkbox"/> なし
専門的評価	臨床研究の特徴
	FOLFIRINOX に不応となった切除不能・再発膵癌患者を対象に XYZ 単独療法 のゲムシタビン単独投与に対する生存期間における優越性を検証する 第Ⅲ相多施設共同無作為化比較臨床試験である。
	注意すべき点
	1.1【概要】FOLFIRINOXは”一次治療として”、の表現は必要ではないで しょうか？ 4.1【背景】4.1.1-4.1.7.2で背景に本研究の本質とかけ離れた記載があ り、長いように思います。膵臓の解剖や発がんリスク因子などは省略し てもよいのではないかと思います。4.1.4膵癌の分類の記載内容は間違い です。 6.1 日本では膵癌術後アジュバントに FOLFIRINOXは行っておらずTS-1 の内服が標準治療になっています。選択基準で必ずしも腺癌や腺扁平上 皮癌と確実に診断できることはありません。組織診や細胞診別の記載や 浸潤性膵管癌の言葉を使った表現が必要だと思います。EGOC PS2の患者 も対象ですが大丈夫でしょうか。一次治療後を想定するならば骨髓機能 の疲弊が考えられますが、この設定基準で研究対象者を集積することが できますでしょうか。安全性を考慮するとき年齢上限や白血球の上限の 設定は不要でしょうか。減黄処置後とは言え、2次治療でビリルビン 3.0mg/dlは安全性に問題はないでしょうか。

	考えられるメリット・デメリット
	<p>メリット：予後不良の膵癌に対して治療の選択肢が増える可能性がある。</p> <p>デメリット：FOLFIRINOXが不応となったあとの実臨床では二次治療ではゲムシタビン単剤ではなく、ゲムシタビンとナブパクリタキセル併用療法が考慮されることもあるため生存期間に関して患者に不利益が発生する可能性がある。二次治療での投与であるためXYZの有害事象が想定よりも増加する可能性がある。</p>
	総評
	<p>膵癌の化学療法において二次治療は確立されておらず、二次治療として膵癌の標準治療薬であるゲムシタビンに対してXYZの優越性を検証した大変意義深い臨床試験と思われる。しかしながら、日本において膵癌の術後患者では標準治療としてTS-1による術後アジュバントが行われていることに加え、切除可能膵癌において近年の国内の第Ⅲ相臨床試験の結果よりゲムシタビンとTS-1併用による術前化学療法が標準治療となり、さらに切除可能境界膵癌では術前化学療法もしくは術前化学放射線療法が行われていることが多く、切除不能膵癌患者と背景が大きく異なる点があるため対象患者、特に術後患者においては詳細な記載が望ましいと思われる。</p>

\*1：臨床研究実施計画番号はJRCT番号を記載する。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。