

事 務 連 絡  
平成 31 年 3 月 28 日

別記団体 御中

厚生労働省医政局研究開発振興課

模擬審査における認定委員会の審査資料一式について

標記につきまして、別紙のとおり各都道府県、保健所設置市、特別区衛生主管部（局）長宛てに事務連絡を発出いたしましたので、御了知いただくとともに、貴下団体会員等に対する周知方よろしくお取り計らい願います。

(別記)

独立行政法人 国立病院機構  
独立行政法人 労働者健康安全機構  
独立行政法人 地域医療機能推進機構  
国立研究開発法人 国立がん研究センター  
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター  
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター  
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
国立医薬品食品衛生研究所  
国立感染症研究所  
国立保健医療科学院  
国立社会保障・人口問題研究所  
国立障害者リハビリテーションセンター  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
公益社団法人 日本歯科医師会  
公益社団法人 日本薬剤師会  
公益社団法人 日本看護協会  
公益社団法人 日本助産師会  
一般社団法人 日本病院会  
公益社団法人 全日本病院協会  
一般社団法人 日本医療法人協会  
公益社団法人 日本精神科病院協会  
公益社団法人 全国自治体病院協議会  
一般社団法人 国立大学附属病院長会議  
一般社団法人 日本私立医科大学協会  
一般社団法人 全国公私病院連盟  
一般社団法人 日本慢性期医療協会  
公益社団法人 歯科衛生士会  
公益社団法人 日本歯科技工士会  
一般社団法人 日本病院薬剤師会  
公益社団法人 日本鍼灸師会  
公益社団法人 日本診療放射線技師会  
公益社団法人 日本柔道整復師会  
一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会  
公益社団法人 日本理学療法士協会

公益社団法人 全日本鍼灸マッサージ師会  
一般社団法人 日本作業療法士協会  
公益社団法人 日本あん摩マッサージ師会  
公益社団法人 東洋療法学校協会  
公益社団法人 全国柔道整復学校協会  
公益社団法人 日本臨床工学技士会  
公益社団法人 日本医療美容協会  
社会福祉法人 恩賜財団済生会  
日本赤十字社  
国家公務員共済組合連合会  
全国厚生農業協同組合連合会  
社会福祉法人 北海道社会事業協会  
日本医学会  
日本歯科医学会  
公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
日本SMO協会  
一般社団法人 日本CRO協会  
日本製薬団体連合会  
欧州製薬団体連合会  
米国研究製薬工業協会  
一般社団法人 日本医療機器産業連合会  
一般社団法人 米国医療機器・IVD工業会  
欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会  
一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム  
医療用医薬品製造販売業公正取引協議会  
医療機器業公正取引協議会  
防衛省人事教育局衛生官  
文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室  
文部科学省科学技術・学術政策局人材政策課研究公正推進室  
文部科学省高等教育局医学教育課  
文部科学省初等中等教育局児童生徒課産業教育振興室  
経済産業省商務情報政策局生物化学産業課

別紙

事務連絡  
平成31年3月28日

各  
〔都道府県  
保健所設置市  
特別区〕  
衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医政局研究開発振興課

模擬審査における認定委員会の審査資料一式について

厚生労働省医政局研究開発振興課では、平成30年度に、認定臨床研究審査委員会における審査意見業務の更なる質の向上を図る観点から、架空の実施計画及び研究計画書を作成し、複数の認定臨床研究審査委員会において「模擬審査」を行いました。

模擬審査で使用した審査資料のうち、抗がん剤分野のものは別添のとおりです。貴部（局）におかれましては、御了知の上、臨床研究を今後実施する医療機関が実施計画や研究計画書などを作成する際の作成例として、関係団体、関係機関等に周知をいただきますようお願い致します。

なお、この審査資料は、模擬審査用の架空のものであり、最新の科学的知見に照らして必ずしも正確ではない、記載内容が十分ではない、又は表現が適切ではないなど、審査において不備を指摘される内容も含むものであることに御留意願います。

2018年 12月 21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 印  
て実施する場合は、研究代表医師） 住所 東京都新宿区

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	
Scientific Title (Acronym)	
平易な研究名称	
Public Title (Acronym)	

(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-Red番号	
	所属機関(実施施設機関)	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	
Address	Shinjuku-ku, Tokyo	
電話番号	03-8901-XXXX	
電子メールアドレス	Yamada.taro@ab.ac.jp	
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	担当者氏名	影山 寛
	Name	Shige Kagayana
	担当者所属機関	株式会社△△
	Affiliation	Sankaku Co., Ltd
	担当者所属部署	事業推進部
担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX	
担当者所属機関の住所	東京都新宿区西新宿	

Address	Wahi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo	
電話番号	03-8901-XXXX	
FAX番号	03-5381-XXXX	
電子メールアドレス	kagayana.shige@sankaku.jp	
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施施設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	氏名	小川 新
ジメント組	e-Red番号	
担当者	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	氏名	影山 寛
ング担当	e-Red番号	
者	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	氏名	藤原 明
者	e-Red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	氏名	酒井 良
担当者	e-Red番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画文庫担当機関	△△製薬株式会社	
研究・開発	氏名	市川 博
計画文庫担	e-Red番号	

調査	所属 役職	事業本部 部長
調整・管理実務担当機関	氏名	
調整・管理実務担当者	e-Red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-Red番号	
	所属 Affiliation	
	役職	
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> 非該当

※該当該当がある場合は、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  あり  なし

研究責任医師の連絡先	氏名 Name	鈴木 一郎
	e-Red番号	Ichiro Suzuki
	所属機関 (実施医療機関)	CD病院
	Affiliation	CD hospital
	所属部署	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
	電話番号	03-5901-XXXX
	電子メールアドレス	suzuki.ichiro@mail.box.jp
研究に関する問い合わせ先	担当者氏名	杉山 薫
	担当者所属機関	株式会社△△
	担当者所属部署	事業推進部
	担当者所属機関の郵便番号	100-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区西新宿
	電話番号	03-6901-XXXX
	FAX番号	03-5381-XXXX
	電子メールアドレス	kagayama.shige@saankaku.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		宮田三郎
当該特定臨床研究に対する管理費の許可の有無	<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	当該施設に当該研究に必要な救急設備が整備されている

※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	切除不能進行肺癌患者に対してゲムシタビン単剤療法を対照として、XYZ単剤療法の生存期間における非劣性を検討する。	
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	600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	
操作化の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
複数併用療法の有無	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本	
Countries of Recruitment	Japan	
研究対象者の選定基準	主たる選定基準	
Key Inclusion & Exclusion Criteria	1) 肺癌又は脳腫瘍平上皮癌と病理学的に確認されている患者 2) 切除不能な進行肺癌の患者 (局所進行肺癌、再発肺癌を含む) 3) 肺癌に対する切除以外の治療法 (放射線療法、化学療法) が実施されていない患者 (切除時に術中照射をした場合は、照射から4週後以降に登録する。術後・術後補助化学療法を実施した場合は、研究開始登録日から24週後以降に登録が確認されれば登録可とする。) 4) ECOGの Performance Status (PS) が0又は1の患者 5) 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薬物療法を受けている患者は3.0mg/dL以下とする) ⑥ AST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	

	<p>⑤ クレアチニンクリアランスが 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)。</p> <p>6) 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>7) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者</p> <p>8) 本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>
Inclusion Criteria	<p>1) Subjects pathologically confirmed as adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma</p> <p>2) Subjects with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer (including with locally advanced pancreatic cancer and relapsed pancreatic cancer)</p> <p>3) Subjects other than resection for pancreatic cancer (radiotherapy, chemotherapy) not being implemented (if intraoperative irradiation is done at the time of resection, subject can register it after 4 weeks from irradiation. If preoperative and/or postoperative adjuvant chemotherapy is performed, subjects can register after 24 weeks from the last investigational product administration date.)</p> <p>4) ECOG Performance Status (PS): 0 or 1</p> <p>5) Clinical laboratory examination within 2 weeks before registration satisfy the following criteria:          ① White blood cell <math>\geq 3,500/\text{mm}^3</math>          ② Neutrophil count <math>\geq 2,000/\text{mm}^3</math>          ③ Hemoglobin <math>\geq 10\text{g/dL}</math>          ④ Blood platelet count <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math>          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>)          ⑥ AST and ALT <math>&lt; 150\text{U/L}</math>          ⑦ Serum creatinine value <math>\leq 1.5\text{mg/dL}</math>          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>6) Subjects without clinically problematic abnormal findings in electrocardiogram within 4 weeks prior to register</p> <p>7) 20 - 74 years old at the time of gained for informed consent</p> <p>8) Subjects gained consent himself in writing for participation of this study</p>
主たる除外基準	<p>1) 重要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、多発癌及び発病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治療したと判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) 相当の病変は活動性重複癌に含まれない)</p> <p>6) 重症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、医療機器の試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）医師が不適当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 duplicated cancers, multiple cancers and metachronous duplicated cancers with a disease-free period within 5 years)</p> <p>6) Subjects with severe psychiatric disorders</p> <p>7) Subjects with a history of severe hypersensitivity to gemcitabine and/or XYZ components</p> <p>8) Pregnant women or subjects who may be pregnant</p> <p>9) Subjects participating in other clinical study on other medicines and medical devices</p> <p>10) Subjects were judged inappropriate by investigators</p>
年齢下限	20歳以上
Age Minimum	20歳
年齢上限	75歳未満
Age Maximum	<75
性別	男性・女性
Gender	Both
中止基準	<p>1) 進行障害の悪化が認められた場合</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>4) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合</p> <p>5) 研究対象者より中止の申し出があった場合</p> <p>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</p> <p>7) 研究対象者が来院しなくなった場合</p> <p>8) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合</p>

対象疾患名	切除不能進行膵癌
Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Unresectable Advanced 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（ゲムシタピン又は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) 3) QOL (EQ-5D)
Secondary Outcome(s)	1) Progression-free survival 2) Response rate 3) 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承認、適応外、承認内の別	<input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 適応外 <input checked="" type="checkbox"/> 承認内	
一般名称等	一般名称（国内外で承認の場合は開発コードを記載すること）	ゲムシタピン
	販売名（海外製剤の場合は国名も記載すること）	ゲムシタピン
	承認番号	0123456789
	承認内	
医療機器	種別	
	一般名称	
	承認・認証・届出番号	
再生医療等製品	種別	
	一般名称	
	承認番号	
試験薬等提供者	名称	
	所在地	

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承認、適応外、承認内の別	<input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 適応外 <input checked="" type="checkbox"/> 承認内	
一般名称等	一般名称（国内外で承認の場合は開発コードを記載すること）	XYZ
	販売名（海外製剤の場合は国名も記載すること）	XYZ
	承認番号	123456789
	承認内	
医療機器	種別	
	一般名称	
	承認・認証・届出番号	
再生医療等製品	種別	
	一般名称	
	承認番号	
試験薬等提供者	名称	
	所在地	

3 特定臨床研究の実施状況の検証に関する事項

(1) 費金の実施予定

費金の実施予定の有無	<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	開始期
	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）
	保険以外の補償内容	最善の医療の提供



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（ゲムシタピン）	
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		
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 type="checkbox"/> あり	<input checked="" 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	Sankekuushikaku 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 審査委員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委員業務を 行う認定臨床研究審査委員会の名称	AB大学認定臨床研究審査委員会
Name of Certified Review Board	The university of AB, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CR0123456780
住所	東京都新宿区
Address	Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-6901-XXXX
電子メールアドレス	CR0123456789@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への研究番号	
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) 全体を通じた補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

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



機密情報に関する注意

本臨床研究計画書は機密情報であり、本臨床研究を実施する研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師、研究協力者（SMOなど外部委託業者を含む）、本臨床研究に参加する研究実施医療機関、本臨床研究を審査する認定臨床研究審査委員会及び効果安全性評価委員会に対して提供されるものです。

本臨床研究計画書は、患者に対して本臨床研究の内容を説明する場合を除き、研究代表医師及び研究依頼者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、又は本臨床研究の目的以外に利用することはできません。

改訂履歴：

版本号	作成年月/日	改訂内容
第 1.0 版	2018/12/21	新規作成

1 研究の概要

研究依頼者	△製薬株式会社
研究課題名	
研究の目的	
研究のデザイン	非盲検、多施設共同無作為化比較研究
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・切除不能進行肺癌</li> <li>・病学的に肺癌又は肺腺扁平上皮癌と診断</li> <li>・切除以外の前治療なし（術中照射4週以降、薬物化学療法から24週以降の再発）</li> <li>・ECOG PS 0-1、年齢20-75歳</li> </ul> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">説明と文書同意</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">登録・割付</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">研究薬の投与 28日/1コース</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ゲムシタビン</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">XYZ</div> </div>
研究薬	ゲムシタビン、XYZ
研究実施予定期間	研究全体の実施予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2024年3月31日 登録予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2022年1月31日
研究実施医療機関	全国2施設（予定） ・AD 大学病院 ・CD 病院
目標研究対象者数	目標研究対象者数：500例（1群250例） ① ゲムシタビンの生存期間中央値（MST）を7ヵ月～7.5ヵ月と想定した場合、副作用の発現率減少などの特性を考慮し、XYZ群MSTは信頼区間下限が約2ヵ月短い時期までは許容できると仮定する。これはハザード比でおよそ1.33に相当する。 ② 登録期間3年、追跡期間2年とし、非劣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MST7.5ヵ月、XYZ群MSTを8ヵ月、非劣性の許容限界をハザード比1.33として検出力を90%としたときに非劣性検証に必要な1群あたりの症例数は211例となる。約5%の除外例を見込み1群あたり250例とすると、仮設検証についても90%以上の検出力を確保できることから、2群合わせて合計500例を目標研究対象者数として設定した。
対象患者	【対象患者】
選択基準、除外基準	切除不能進行肺癌患者

【選択基準】

以下の基準に該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。

- 1) 悪性又は腫瘍扁平上皮癌と病理学的に確認されている患者
  - 2) 切除不能な進行肺癌の患者（局所進行肺癌、再発肺癌を含む）
  - 3) 肺癌に対する切除以外の前治療（放射線療法、化学療法）が実施されていない患者（切除時に術中照射をした場合は、照射から4週以降に登録する。術前・術後補助化学療法を実施した場合は、研究薬最終投与日から24週以降に再発が確認されれば登録可とする）
  - 4) ECOGのPerformance Status (PS) が0又は1の患者
  - 5) 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 総ビリルビン量が2.0mg/dL以下（但し、閉塞性黄疸に対する換算術を受けている患者は3.0mg/dL以下とする）
    - ⑥ AST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 クレアチニンクリアランスが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。
- 6) 登録前4週以内の心臓因で臨床的に問題となる異常所見がない患者
  - 7) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満の患者
  - 8) 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

【除外基準】

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。

- 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（薬剤が必要など）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、局所治療により治療したと判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）

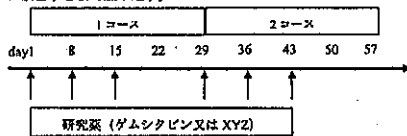
- 6) 重度の精神障害を有する患者
- 7) ゲムシタピン及びXYZの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- 9) 他の医薬品、医療機器の併用又は研究に現在研究責任（分担）

研究薬の投与

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（ゲムシタピン又は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。

- 1) 1コース目の投与開始日
  - ① 登録日より14日以内に開始する。
  - ② 14日以内に1コース目の投与を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日を越えても投与出来ない場合は研究薬の投与を中止する。
- 2) 投与スケジュール
 

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。



- 3) 投与量・投与方法
  - ① ゲムシタピン又はXYZとして1回1,000mg/m<sup>2</sup>を末梢静脈又は中心静脈より30分かけて点滴静注する。
  - ② ゲムシタピン又はXYZの投与量は、EDCシステム上で提示された量の前後100mgの範囲内とする。
  - ③ 研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究薬施設医判断で判断する。

併用薬、併用療法

【併用禁止薬、併用禁止療法】  
 研究期間中は、以下の薬剤、療法の併用を禁止する。なお、併用可能薬の使用及び併用療法の実施は、保険適応の範囲内であることを確認のうえで実施する。  
 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  
【併用制限薬】
- 1) 核酸アナログ：登録以前のHBs抗原陽性と判明している場合、研究薬（ゲムシタピン療法又はXYZ療法）投与開始1週間以上前から予防投与する。研究薬投与終了後も原則として12か月以上継続する。
- 2) 抗生剤：発熱性好中球減少やその他の感染症に対して、症状の重篤化を予防し、研究対象者の安全を確保する。
- 3) G-CSF：好中球減少などが認められた場合、研究対象者の安全を確保する。
- 4) 5HT<sub>2</sub>拮抗剤、スクアロイド：悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的な使用は可とする。
- 5) ステロイド：皮膚やアレルギー反応など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）：疼痛鎮静に対する使用は可とする。
- 7) 合併症及び有害事象の対応療法を目的とした薬剤：使用は可とする。

調査、観察、調査項目【登録時】

- 1) 登録前28日（4週）以内：心電図、胸部X-P線など
- 2) 登録前14日以内：血液検査
- 3) 登録前：病理組織診断、病変の測定、HBV検査、HCV検査、HIV検査
- 4) 登録時：患者背景（身長、体重など）、既往歴及び既往の有無、病理診断、病変部位と大きさ（RECISTガイドラインの病的病変・非病的病変）など

【研究薬投与期間中】

研究薬の投与期間中は、以下の項目を検査、観察、調査する。

- ① 血液検査
- ② 有害事象と判断される臨床検査値
- ③ 腫瘍マーカー
- ④ 心電図（異常が疑われる場合）、胸部X-P線など
- ⑤ 臨床検査以外の有害事象の有無とその内容
- ⑥ 症状に応じて、他の臨床検査・観察
- ⑦ 病変の測定（CT、MRI、X-Pなどの画像検査）
- ⑧ QOL（EQ-5D）調査

【研究薬投与中止時】

研究薬の投与中止時は、以下の項目を検査する。

	<p>① 血液検査</p> <p>② 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、最終投薬後2週間まで観察する。研究薬投与中止時点において、有害事象が継続している研究対象者については、研究薬最終投与日から2週日以降も可能な限り回復するまで追跡観察する。副作用（研究薬との因果関係があるもの）については、研究薬最終投与日から3週日以降に出現した場合も可能な限り観察する。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や、入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。</p> <p>③ 病変の測定 副次的評価として無増悪生存期間を算出するため、RECISTガイドライン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増悪（新病変の出現を含む）判定されるまで画像検査を行う。</p> <p>④ QOL (EQ-5D) 調査（可能な場合）</p> <p>⑤ PS</p> <p>⑥ 経口摂取の可否</p>
評価項目	<p>【有効性の評価項目】</p> <p>1) 主要評価項目 全生存期間 (OS)</p> <p>2) 副次的評価項目</p> <p>① 無増悪生存期間 (RES)</p> <p>② 奏効率 (RR)</p> <p>③ QOL (EQ-5D)</p> <p>【安全性の評価項目】</p> <p>有害事象</p>
解析対象集団	<p>解析対象集団は、次の通りとする。</p> <p>1) 有効性解析対象集団</p> <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> </ul>

	<p>・その他、重大な研究計画書違反</p> <p>2) 安全性解析対象集団 本臨床研究に登録された研究対象者のうち、研究薬の投与が少なくとも1回以上なされた研究対象者からなる集団とする。</p>
統計解析	<p>【腎臓、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腎臓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。名義変数はカイ2乗検定、順序変数はWilcoxonの順位和検定、連続変数はt検定を用いる。</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> <p>1) 全生存期間 (OS) グムシタビン群と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97.5%信頼区間を算出する。その信頼区間の上限値が1.33を下回ることを検証する。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>2) 無増悪生存期間 (PPS) 累積無増悪生存割合、50%無増悪生存期間、年次無増悪生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行う。50%無増悪生存期間の両側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無増悪生存割合などの両側95%信頼区間を求める。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>3) 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、奏効率の割付群間差及びその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</p>

行う。割付群間の比較に用いる検定は、カイ2乗検定とする。

4) 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。また、分散分析型の手法にて群間比較を行う。

2 目次

1 研究の概要	2
2 目次	9
3 略号、用語一覧	14
4 研究課題名	16
5 臨床研究の実施体制	18
5.1 研究代表医師	16
5.2 研究依頼者、研究・開発計画支援担当者	16
5.3 共同機関の研究責任医師	16
5.4 研究事務局、調整管理業務担当者	17
5.5 データマネジメント責任者	17
5.6 統計解析責任者	17
5.7 監査責任者	17
5.8 モニタリング責任者	18
5.9 効果安全性評価委員会委員長	18
6 腫瘍研究の背景	18
6.1 腫瘍	18
6.2 腫瘍の罹患率及び死亡率	19
6.3 腫瘍の危険因子	19
6.3.1 腫瘍の危険因子：喫煙家族歴	19
6.3.2 腫瘍の危険因子：糖尿病	19
6.3.3 腫瘍の危険因子：糖尿病	19
6.3.4 腫瘍の危険因子：糖尿病	20
6.3.5 腫瘍の危険因子：大量飲酒	20
6.4 腫瘍の種類	20
6.5 腫瘍初期の自覚症状及び早期診断	20
6.6 腫瘍患者の生存期間を延長するための治療	20
6.7 腫瘍に対する化学療法	21
6.7.1 グムシタピン療法：標準治療	21
6.7.2 XYZ療法	21
6.7.3 本臨床研究の計画及びデザイン	22
6.7.4 本臨床研究における治療	22
6.7.5 対象集団の設定	22
6.7.6 研究対象者に生じる利益及びリスク	22
6.7.6.1利益	22
6.7.6.2リスク	23
6.8 評価項目	23

6.9	臨床的仮説	23
6.10	症例数設定の根拠	24
7	臨床研究の目的	24
8	臨床研究の内容に関する事項	25
8.1	研究デザイン	25
8.2	研究のアウトライン	26
8.3	日標研究対象者数及び設定根拠	26
9	研究対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準	27
9.1	研究対象者の登録及び割付	27
9.2	選択基準	27
9.3	除外基準	28
10	臨床研究の対象者に対する治療に関する事項	20
10.1	研究候補者の選出及び文書による同意取得の方法	29
10.2	研究薬の処方・投与	30
10.3	研究薬の概要	38
10.4	調査・観察	43
10.4.1	スケジュールと観察・検査項目	43
10.4.2	本臨床研究において収集する検査、観察、調査項目	44
10.4.2.1	登録前の検査、観察、調査項目	44
10.4.2.2	研究薬投与期間中の検査、観察、調査項目	44
10.4.2.3	研究薬投与中止時の検査、観察、調査項目	45
10.4.2.4	追跡期間中の検査、観察、調査項目	46
10.5	併用治療薬及び併用療法	46
10.5.1	併用治癒薬、併用禁止療法	46
10.5.2	併用制限薬、併用制限療法	46
10.6	研究終了後の対応	47
11	有効性の評価に関する事項	48
11.1	有効性評価指標の特定	48
11.2	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	48
12	安全性の評価に関する事項	51
12.1	安全管理体制	51
12.2	安全性評価指標	52
	有害事象の定義	52
12.3	52	
12.4	重篤な有害事象の定義	52
12.5	予測できない重篤な有害事象の定義	52
12.6	副作用の定義	52

12.7	安全性評価指標に関する評価、記録、解析の方法並びに実施時期	52
12.8	疾病等の定義	54
12.9	疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順	54
12.10	疾病等発症後の研究対象者の観察期間	56
12.11	効果安全性評価委員会	56
13	統計的な解析に関する事項	57
13.1	統計解析の時期	57
13.2	有効性解析対象集団	57
13.3	安全性解析対象集団	57
13.4	データ及び症例の取り扱い	57
13.5	統計解析計画	57
13.5.1	胃法、ベースライン値の特性	58
13.5.2	有効性の評価	58
13.5.3	安全性の評価	59
14	原材料等の開覧に関する事項	59
15	品質管理及び品質保証に関する事項	59
15.1	モニタリング	59
15.2	原材料	59
15.3	監査	59
16	倫理的な配慮に関する事項	60
16.1	研究対象者に生じる利益	60
16.2	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク	60
16.3	研究薬で予測される副作用	60
16.3.1	重大な副作用	61
16.3.2	その他の副作用	61
17	記録（データを含む）、試料の取扱い及び保存に関する事項	62
17.1	記録の作成	62
17.2	データの二次利用	63
17.3	記録の保管	63
17.4	記録、試料の保管期間・場所	63
17.5	記録、試料の廃棄方法	63
17.6	記録、試料の提供方法	64
17.7	他機関への記録、試料の提供	64
17.8	記録、試料の授受に関する記録	64
18	臨床研究の実施に係る金融の支払いに及び補償に関する事項	64
18.1	研究対象者の費用負担	64
18.2	補償	64



19	臨床研究に関する情報の公表に関する事項	65
19.1	研究計画の登録	65
19.2	研究結果の公表	65
19.3	研究対象者に対する開示	65
20	臨床研究の実施期間	65
21	研究対象者に対する説明及び同意	65
21.1	インフォームド・コンセントの手順	65
21.2	代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合	66
21.3	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合	66
21.4	同意撤回時の対応	66
21.5	説明事項	66
22	利益相反に関する事項	67
22.1	資金提供者	67
22.2	利益相反の管理	67
23	知的財産権	68
24	個人情報等の取扱い	68
24.1	個人情報の取扱い	68
24.2	匿名化の方法	68
25	研究計画書の遵守及び変更	68
25.1	研究計画及び研究計画書の作成から研究開始	68
25.2	研究計画書の遵守	69
25.3	研究計画書の変更、改訂	69
25.4	不適合の管理	69
26	中止基準	69
26.1	研究対象者毎の中止基準	69
26.2	研究全体の中止・中断基準	70
27	データ収集及びデータマネジメント	71
27.1	データ収集	71
27.2	症例報告書（EDC）作成及び作成における記入上の注意	71
27.3	データマネジメント	72
28	研究対象者からの相談等への対応	72
29	臨床研究法等の遵守	72
30	定期報告	72
30.1	定期報告事項及び時期	72
30.2	厚生労働大臣への報告	73
31	研究の終了	73
32	業務の委託	73

32.1	業務内容	73
32.2	監査方法	73
33	参考文献	74

3 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	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 Data 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
PAS	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
IR/SD	Incomplete response/stable disease	不完全奏効/安定
JCOG/JSC	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
PPS	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
RECIST	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
γ-GTP	γ-Glutamyl Trans Peptidase	γグルタミルトランスペプチダーゼ

#### 4 研究課題名

#### 5 臨床研究の実施体制

本臨床研究は、以下の組織により実施、運営される。

##### 5.1 研究代表医師

AD 大学病院 消化器内科 教授

山田 太郎

##### 【役割及び責任】

所属する研究実施医療機関における本臨床研究に係る業務を統括する。また、本臨床研究を実施する全ての研究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任機関を指示・監督する。

##### 【連絡・問い合わせ先】

AD 大学病院 消化器内科

住所：東京都新宿区

電話：03-6901-XXXX

##### 5.2 研究依頼者、研究・開発計画支援担当者

△□製薬株式会社

事業本部 部長 市川 博

東京都八王子市

TEL：042-648-XXXX

##### 【役割及び責任】

研究の実施計画を策定し、本臨床研究の実施に関する資金提供を行う。

##### 5.3 共同機関の研究責任医師

CD 病院 内科 部長

鈴木 一郎

東京都中央区

TEL：03-6901-XXXX

##### 【役割及び責任】

本臨床研究の実施に際し、所属する研究実施医療機関における本臨床研究に係る業務を統括する。

##### 5.4 研究事務局、調査管理実務担当者

株式会社△△

事業推進部 部長 影山 貴

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-XXXX

##### 【役割及び責任】

研究代表医師の指示のもと、本臨床研究における全ての業務の管理及び運営を行う。

##### 5.5 データマネジメント責任者

株式会社△△

データサイエンス部 部長 小川 新

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-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。

##### 5.6 統計解析責任者

株式会社△△

データサイエンス部 次長 酒井 良

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-XXXX

##### 【役割及び責任】

別途定める「統計解析計画書」に従い、解析業務を行う。

##### 5.7 監査責任者

株式会社△△

監査室 部長 野原 明

東京都新宿区西新宿

TEL：03-6901-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、本臨床研究が研究計画書、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、本臨床研究の関係者から独立した立場で検証する。

## 5.8 モニタリング責任者

株式会社△△  
事業推進部 部長 影山 重  
東京都新宿区西新宿  
TEL: 03-6901-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、本臨床研究が研究計画書、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確認する。

## 5.9 効果安全性評価委員会委員長

EP 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】

EP 大学付属病院 腫瘍内科  
住所: 大阪府大阪市  
電話: 06-6100-XXXX

## 6 臨床研究の背景

### 6.1 膵臓

膵臓は胃の後ろ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・胆管・下大静脈に、膵体部は脾動脈・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・胆管・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、トリプシン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じて十二指腸に分泌される。

## 6.2 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>12)</sup>。本邦における2016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33,000人であり、癌死の第4位となっている<sup>13)</sup>。

## 6.3 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、慢性膵炎、膵嚢胞、肥満、喫煙、大量飲酒などが知られている<sup>3)</sup>。

### 6.3.1 膵癌の危険因子：膵癌家族歴

膵癌患者の3~10%は膵癌家族歴があり、本邦の報告でも欧米と同様に3~7%である。家族性膵癌の家族における膵癌の標準化罹患比は一般集団の6.79倍高く、散发性膵癌の家族でも1.70~2.41倍高い。また、50歳未満の若年発症の膵癌患者が家族にいる場合、散发性膵癌の家系では膵癌リスクに影響はないが、家族性膵癌ではリスクが9.31倍に上昇する。2型糖尿病患者における膵癌リスクは1.94倍高い<sup>4)</sup>。

### 6.3.2 膵癌の危険因子：糖尿病

膵癌発症は、糖尿病発症2年以内でも最も高く、糖尿病の新規発症は膵癌発症の契機となりうる。また、喫煙や慢性膵炎は、糖尿病患者における膵癌リスクを増加させる。糖尿病の治療薬に関する2013年のメタアナリシスでは、インスリンは1.59倍、メトホルミンは0.76倍、チアゾリジン誘導体は1.02倍と、それぞれ有意な影響は認められず、スルボニル尿素薬は1.70倍と70%リスクが増加する結果であった。膵癌リスクと糖尿病治療薬の影響については、各研究間のばらつきやheterogeneityが大きく明確な結論は得られていない<sup>5)</sup>。

### 6.3.3 膵癌の危険因子：肥満

肥満と膵癌について、本邦で実施された大規模コホート研究によると、20歳代にbody mass index (BMI) が30kg/m<sup>2</sup>以上の男性では正常BMIに比べて膵癌リスクが3.5倍増加することが示された<sup>6)</sup>。

慢性膵炎の初回診断から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。診断から2年以内を除外した慢性膵炎患者を対象として実施

された本邦の多施設共同後向き研究の結果、肺癌の標準化罹患比は11.8と高く、肺切除後とドレナージ術を含めた外科治療は肺癌の発育を有意に低下させた<sup>3)</sup>。

#### 6.3.4 肺癌の危険因子：喫煙

喫煙が肺癌リスクを増加させることは多くの報告でほぼ一致した見解である。日本人における喫煙の肺癌リスクは1.68倍であり、喫煙本数との相関が認められた。また、禁煙後10年以上でも肺癌リスクは高く、喫煙は遺伝性肺炎や肺原病、肥満などの他のリスクファクターによる肺癌リスクを増加させる<sup>3)</sup>。

#### 6.3.5 肺癌の危険因子：大量飲酒

アルコール3ドリンク（1ドリンク＝エタノール12.5g）の多量飲酒者は肺癌リスクが1.22倍増加するが、3ドリンク未満の中等量以下では有意な肺癌リスク増加は認められていない<sup>4)</sup>。

#### 6.4 肺癌の分類

肺癌は組織学的には、外分泌腫瘍と内分泌腫瘍に分けられる。さらに外分泌腫瘍は、腺癌腫瘍、腺管内腫瘍、異型過形成及び上皮内癌、浸潤性腺癌、腺癌細胞腫瘍に細分化される。

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

#### 6.5 肺癌初期の自覚症状及び早期診断

肺癌初期において患者の自覚症状は出にくく、初発症状がない肺癌は15.4%であり、2cm以下の肺癌に限定すると初発症状は胸痛24.5%、無症状18.1%であった<sup>5)</sup>。

肺癌初期の肺癌患者の自覚症状は、聴取所新規発症（97%）、腹痛（78～82%）、黄症（56～80%）、体重減少（66～84%）、食欲不振（64%）、早期の腹満感（62%）、睡眠障害（54%）、背部痛（48%）などがある<sup>6)</sup>。これらの症状は他の腫瘍疾患でも認められるものであり、肺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、肺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。

#### 6.6 肺癌患者の生存期間を延長するための治療

肺癌患者の生存率が不良な要因は、肺癌特異的な自覚症状がないため、多くの患者が胸痛、黄症、糖尿病の悪化などを肺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、肺癌サイズが大きく、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、治療切除が行われた肺癌患者においても、肺癌の遠転、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、肺癌患者の生存期間を延ばすには、肺癌検査受診の普及及び治療切除における外科手術や薬物療法の向上に加えて、放射線療法や化学療法など手術療法以外の発展が必要であるが、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。

#### 6.7 肺癌に対する化学療法

進行肺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>。

##### 6.7.1 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、進行肺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>6)</sup>。この報告により、欧米においては進行肺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、肺癌に対する適応が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、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発肺癌、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、肺癌では、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。

##### 6.7.2 XYZ療法

XYZは、代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤である。

本邦における遠隔転移を有する進行肺癌患者を対象とした第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）<sup>7)</sup>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月に肺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、肺癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌である。XYZの用法・用量は、肺癌では、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、投与量は年齢及び症状により適宜増減する。

#### 6.7.3 本臨床研究の計画及びデザイン

本邦において、ゲムシタピンは2001年4月に、XYZは2017年8月に肺癌の適応が得られ、それぞれ肺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ピン単剤療法とXYZ単剤療法を、直接、比較検討した臨床データの報告はない。

ゲムシタピン単剤療法とXYZ単剤療法は、ともに代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であることから有効性及び安全性は同等あるいはそれ以上の効果があると期待している。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、切除不能進行肺癌患者に対して、ゲムシタピン及びXYZのいずれを使用しても有効性及び安全性に有意差がないことを証明するために、肺癌標準治療であるゲムシタピン単剤療法群を対照として、ゲムシタピンと同様の作用機序を持つXYZ単剤療法と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。

#### 6.7.4 本臨床研究における治療

本臨床研究における治療は、研究薬を添付文書に準じて、1コース目の1回目 (Day1)の投与では1000mg/m<sup>2</sup>投与する。続けてDay8、Day15も研究薬を投与し、Day22は休薬する。

研究薬は、EDCシステムから割り付けられたゲムシタピン又はXYZを用いる。本臨床研究においては、研究対象者の症状などから2段階まで減量を可とするが、減最後の増量はしない。

#### 6.7.5 対象集団の設定

肺癌は、肺癌・大腸癌・胃癌に次いで癌死第4位であり、死亡率が低いため、本臨床研究の結果が将来的に医学的に意味のあるものと考えた。肺癌の中でも、切除不能進行癌は特に治療の選択肢が少ないため、本臨床研究の対象と定めた。

#### 6.7.6 研究対象者に生じる利益及びリスク

##### 6.7.6.1 利益

本臨床研究計画書に従って来院・検査等を実施するため、研究対象者は、通常診療

よりも詳細な健康状態などの情報収集及びフォローをうけ、より綿密な進行肺癌の治療を受けることができるが、経済上の利益はない。

研究対象者への直接的な利益にならない可能性があるが、本臨床研究の結果から、XYZ単剤療法が標準治療に及ぼす影響が検討され、将来にはより最適な治療法の選択について評価できる可能性がある。

##### 6.7.6.2 リスク

ゲムシタピン療法及びXYZ療法ともに、通常の保険診療として行われている点滴による化学療法であり、通常診療に比べて、来院回数及び検査時間・採血量が増える可能性があるが、特別な危険や不利益が生じるわけではない。

本臨床研究への参加により、通常の診療時より通院回数及び検査時間などが増え、採血量が多くなる可能性がある。また、研究薬投与により副作用が生じる可能性もある。

#### 6.8 評価項目

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。

また、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>10)</sup>も副次評価項目とした。

#### 6.9 臨床的仮説

ゲムシタピン及びXYZは、ともに代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり、次の相違がある。本臨床研究の結果、ゲムシタピン及びXYZの有効性及び安全性は同等であると証明できれば、通常臨床において個々の患者にどちらを投与すべきかについての重要な知見となる。

研究薬名 (一般名)	ゲムシタピン	XYZ
剤形	凍結乾燥剤 (注射剤)	注射液
規格・含量	200mg パイアル、1g パイアル	500mg パイアル
用法・用量	通常、成人にはゲムシタピンとして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。なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。	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、投与量は患者の年齢及び症状により適宜増減する。
注射剤の調製法	200mg パイアルは5mL以上、1g パイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。	(該当せず)

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両側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>	XYZ に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
併用禁忌	胸部放射線照射	(該当なし)
併用注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 腹部放射線照射</li> <li>2) 他の抗悪性腫瘍剤 (アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド等)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射</li> <li>2) 他剤併用療法 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、副腎皮質ホルモン等)</li> <li>3) フルシトシン</li> <li>4) フルグラビン</li> </ol>

#### 6.10 症例数設定の根拠

ゲムシタピンの生存期間中央値 (MST) を 7 ヶ月～7.5 ヶ月と想定した場合、副作用の発現率減少などの特性を考慮し、XYZ 群 MST は信頼区間下限が約 2 ヶ月短い時期までは許容できると仮定する。これはハザード比でおおよそ 1.33 に相当する。

登録期間 3 年、追跡期間 2 年とし、非劣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。

ゲムシタピン群 MST 7.5 ヶ月、XYZ 群 MST を 8 ヶ月、非劣性の許容限界をハザード比 1.33 として検出力を 90% としたときに非劣性検証に必要な 1 群あたりの症例数は 211 例となる。約 5% の除外例を見込み 1 群あたり 250 例とすると、仮説検証についても 90% 以上の検出力を確保できることから、2 群合わせて合計 500 例を目標研究対象者数として設定した。

#### 7 臨床研究の目的

### 8 臨床研究の内容に関する事項

#### 8.1 研究デザイン

非盲検、多施設共同無作為化比較研究

##### 【設定根拠】

肺癌領域では有効な薬剤が少ないため、XYZ を含め、より多く種類の肺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。

ゲムシタピンは 2001 年 4 月に、XYZ は 2017 年 8 月に肺癌の適応が得られた代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤であり、それぞれ肺癌患者に対して使用されている。ゲムシタピンと XYZ には、剤形 (ゲムシタピン: 凍結乾燥剤 (注射剤)、XYZ: 注射液)、用法・用量 (ゲムシタピン: 患者の状態により適宜減量、XYZ: 年齢及び症状により適宜増減)、注射剤の調製法 (ゲムシタピンのみ調製) などの相違がある。

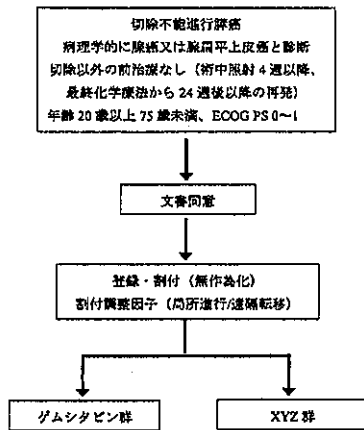
XYZ は、後期第 II 相試験の結果から、ゲムシタピンと同等あるいはそれ以上の有効性が期待できる薬剤である。しかし、これまでに進行肺癌患者を対象として、ゲムシタピン単剤療法と XYZ 単剤療法を直接比較した本邦からの報告はない。

本臨床研究の結果、ゲムシタピン及び XYZ の有効性並びに安全性は同等であると証明できれば、通常診療において肺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、ゲムシタピン単剤療法を対照として XYZ 単剤療法を非劣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肺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 (ゲムシタピン群、XYZ 群) とした。意図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、非劣性を検証するため両群実薬の非盲検試験とした。また、ゲムシタピン群と 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。

## 8.2 研究のアウトライン

対象：切除不能進行肺癌



## 8.3 日標研究対象者数及び設定根拠

日標研究対象者数：500名 (1群250名)

### 【設定根拠】

本臨床研究の主目的は、主要評価項目である生存期間 (OS) において、標準治療であるゲムシタピン群に対するXYZ群の非劣性を検証することである。ゲムシタピン単剤療法 (MST) は、近年報告されたゲムシタピンの第Ⅲ相試験の結果から、7ヵ月～7.5ヵ月とした場合に、副作用の発現率減少などの特性を考慮し、XYZ群はMST倍額区間下限が約2ヵ月短い時期までは許容できると仮定する。これはハザード比でおおよそ1.33に相当する。登録期間3年、追跡期間2年とし、非劣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。ゲムシタピン群MSTを7.5ヵ月、XYZ群MSTを8ヵ月、非劣性の許容限界をハザード比1.33として検出力を90%としたときに非劣性の検証に必要な1群あたりの症例数は211例となる。約3%の除外例を見込んで1群あたり250例とすると、仮説検証についても90%以上の検出力を確保できることから、2群合わせて合計500例を日標研究対象者数として設定した。

## 9 研究対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準

### 9.1 研究対象者の登録及び割付

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。なお、割付調整因子は「局所進行/遠隔転移」と設定した。

研究対象者の登録番号及び研究薬の種類 (ゲムシタピン群又は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ファイルにも記載される。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 (ゲムシタピン群又は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。

### 9.2 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 腺癌又は腺癌扁平上皮癌と病理学的に確認されている患者
- 2) 切除不能進行肺癌の患者 (局所進行肺癌、再発肺癌を含む)
- 3) 原癌に対する切除以外の前治療 (放射線療法、化学療法) が実施されていない患者 (切除時に術中照射をした場合は、照射から4週後以降に登録する。術前・術後補助化学療法を実施した場合は、研究薬投与日から24週後以降に登録が確認されれば登録可とする。)
- 4) ECOGのPerformance Status (PS) が0又は1の患者
- 5) 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)
  - ⑥ AST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。
- 6) 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



7) 同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満の患者

8) 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特徴を統一する観点から設定した。
- 2) 解析対象集団となる対象疾患を限定する観点から設定した。
- 3) 有効性評価への放射線療法・化学療法の特長効果の影響を考慮し設定した。
- 4) 外来通院による治療を想定し、歩行可能であり、軽作業ができる程度の体力が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。
- 5) 化学療法（ゲムシタピン療法、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。
- 6) 化学療法（ゲムシタピン療法、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。
- 7) 若年層の進行肺癌患者が少ないこと、60歳ごろから肺癌罹患率が増加するものの後期高齢者（75歳以上）では他の疾患を合併している可能性が高いこと、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。
- 8) 倫理的配慮の観点から設定した。

### 9.3 除外基準

研究対象者となる患者から文書同意を取得し、登録するまでに、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、局所治療により治療したと判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含まない）
- 6) 重度の精神障害を有する患者
- 7) ゲムシタピン及びXYZの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- 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
- 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

【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

法（ゲムシタピン療法、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（ゲムシタピン療法、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) 肺癌の進行度が高い、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) 肺癌の進行度が高い、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) 肺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) 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。
- 7) 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、研究参加者の安全性確保のために設定した。
- 8) ゲムシタピンは、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して禁忌である。XYZには同様の使用制限は設けられていないものの、作用機序が類似しており、妊婦への投与における安全性に関する報告はない。また、本臨床研究は無作為比較研究のため、研究対象者が両群（ゲムシタピン群、XYZ群）のどちらかに割り付けられるが選択はできず、安全性確保のために設定した。
- 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。

### 10 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

#### 10.1 研究候補者の選出及び文書による同意取得の方法

- 1) 研究分担者の選定  
研究責任医師は、本臨床研究に従事する研究分担医師及び研究協力者を選定し、研究分担者リストを作成する。
- 2) 研究対象候補者の選出  
研究に従事する者は、通常診療の情報に基づき研究対象候補となる患者を選出する。
- 3) 説明と同意  
研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて研究対象候補となる患者に対して本臨床研究の説明を行い、「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。なお、研究協力者が補助的に「説明文書」を用いて研究対象候補となる患者に対して本臨床研究の説明を行うことも可とする。
- 4) 適格性確認

研究責任（分担）医師は、本臨床研究の参加に対する同意を得られた研究対象者に対して適格性を確認する。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などに記載する。

### 10.2 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（ゲムシタピン又は 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

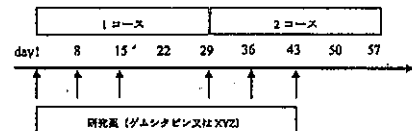
- 1コース目の研究薬投与は、EDCシステムへの研究対象者情報の登録日より14日以内に開始する。14日以内に1コース目の投与が開始できない場合は、さらに14日間の延期を可とするが、登録日から28日を超えても研究薬投与が開始出来ない場合は研究薬投与を中止し、当該患者を本臨床研究の候補としない。
- 研究薬投与開始後の体重変動による投与量の補正は、各研究実施医療機関において判断する。なお、「10.2.4）減量基準」と同様に、研究薬減量後の再増量は行わない。

#### 【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（ゲムシタピン又はXYZ）を1回1,000mg/m<sup>2</sup>を末梢静脈又は中心静脈より30分かけて点滴静注する。
- なお、凍結乾燥剤であるゲムシタピンは、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、「10.1.5）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10-1 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。
- コース開始基準を満たさない場合、当該コースの研究薬投与前を延期し、該当する項目が「表10-1 コース開始基準」を満たしたことを確認後に研究薬投与前を開始する。
- 研究薬投与前を延期した場合は、当該コースの研究薬投与前を開始した日を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前最終日から35日を超えても研究薬投与前を開始できない場合は、研究薬投与前を中止する。（研究薬の最終投与前翌日を1日目としてカウントする。前コースの研究薬最終投与前日の5週間後の同じ曜日の研究薬投与前は可とする。）

表10-1 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	150U/L以下	150U/L以下
ALT	150U/L以下	150U/L以下
総ビリルビン	2.0mg/dL以下※3	3.0mg/dL以下
皮膚	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（分組）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（分組）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、3.0mg/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（分組）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（研究薬投与前日）に、「表10-2 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、研究薬投与を中止しなければならない。
- ・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（分組）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、研究薬投与を行わずとも可とする。
- ・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10-2 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
皮膚	Grade 2以下

※：好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>をわずかに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（分組）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10-3 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10-4 研究薬（ゲムシクピン又はXV2）の継続基準」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。

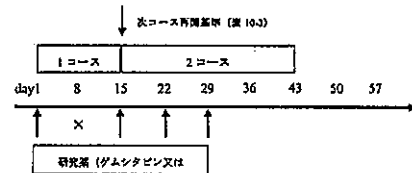
表10-3 次コース再開基準

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（分組）医師が判断している。

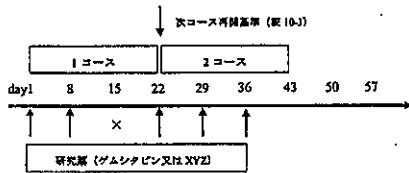
【再開時の投与パターン】

- ・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10-3 次コース再開基準」を満たしていることを確認する。

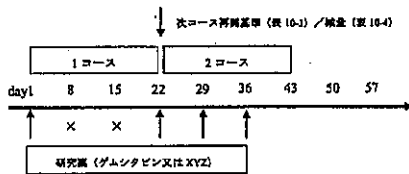
例1：day8は白血球減少（Grade 3）のため研究薬投与せず、day15に回復



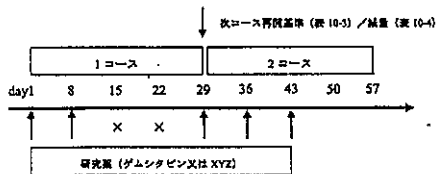
例2: day15は白血球減少 (Grade 3) のため投与せず、day22に回復



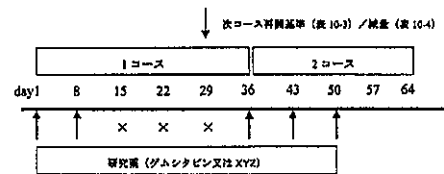
例3: day8及び15は白血球減少 (Grade 3) 継続、day22に回復



例4: day15、22は白血球減少 (Grade 3) 継続、day29に回復

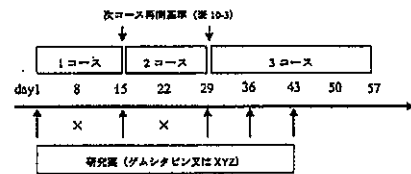


例5: day15、22、29は白血球減少 (Grade 3) 継続、day36に回復

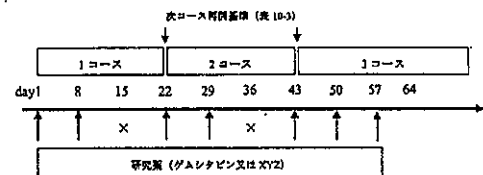


・2コース連続で継続スケジュール (4週1コース、3週間投与1週休薬) 通りに研究薬投与が出来なかった場合でも、次コースは可能な限り標準スケジュールに従う。

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10-4 研究薬（ゲムシタピン又は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10-5 研究薬（ゲムシタピン又は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 10-4 研究薬（ゲムシタピン又は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
皮膚	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10-5 研究薬（ゲムシタピン又はXYZ）減量方法

初回投与量	減量レベル	
	-1	-2
1,000mg/m <sup>2</sup>	800mg/m <sup>2</sup>	600mg/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）医師が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10-4 研究薬（ゲムシタピン又は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発覚後に判明した場合
- 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28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、継続的な診療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。

10.3 研究薬の概要

本臨床研究で使用する研究薬（ゲムシタビン及び XYZ）の概要は以下のとおりである。

<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	冷蔵保存
使用期限	3年（外箱及びバイアルに表示）
効能・効果	非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発肺癌、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	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ニリン酸と三リン酸（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、増殖状態の細胞にも対象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。 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、さらにもう一度塩基、ヌクレオチドが

	取り込まれるとDNA合成が停止する。DNAに取り込まれた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修復酵素から逃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。
用法・用量	非小細胞肺癌、肺癌、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週日は休薬する。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。
注射剤の調製法	・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。 ・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。溶解した溶液は使用しないこと。
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
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。
相互作用	【併用禁忌】 胸部放射線照射 【併用注意】 1) 胸部放射線照射 2) 他の抗悪性腫瘍剤（アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド等）
予見される有害事象	以下の「重大な副作用」「その他の副作用」と同様の機構もしくはその兆候（臨床検査の以上を含む）
重大な副作用	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) 気管支炎 (頻度不明)			
9) 成人呼吸促進症候群 (ARDS、頻度不明)			
10) 腎不全 (0.2%)			
11) 溶血性尿毒症候群 (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、 低酸素血症、咳嗽	PIH (肺好酸球浸潤) 症候群、喘急、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	筋肉炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 LDH 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、 γ-GTP 上昇、ウロビリリン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、 知覚異常	増眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛、そう痒感	尋麻疹
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	体重減少、尿糖陽性、 好酸球増多、関節痛、 悪寒、吐瀉異常、鼻出血、 倦怠感、浮腫、CRP 上昇、 体重増加、痒	眼底出血、眼脂、無力症、 顔面浮腫

	照射リコール反応 注、血小板増加	痛、ほてり、胸部不快感
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。	

<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、肺癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌
作用機序	XYZ の代謝拮抗性作用機序は、DNA 合成過程における ODP reductase 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 合成前の低下した 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、肺癌、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、投与量は患者の年齢及び症状により適宜増減する。
禁忌	XYZ に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
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。
相互作用	【併用注意】 1) 他の抗腫瘍剤、放射線 F 照射 2) 他剤併用療法 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、

	副腎皮質ホルモン等) 3) フルシトシン 4) フルゲラピリン		
予測される有害事象	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）		
重大な副作用	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) 急性呼吸促進症候群、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））		
その他の副作用			
副作用分類	10～20%未満      5～10%未満      5%未満      頻度不明		
循環器		発赤等	脱毛、有痛性紅斑
呼吸器	悪心・嘔吐、食欲不振	頭痛・下痢	口内炎等
腎臓			倦怠感、頭痛等
消化器			肝障害
肝臓			腎機能異常
精神神経系		膀胱内注入療法の場合、痙攣、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状	
皮膚		発熱	肺炎、血栓性静脈炎
注射部位			
血管障害			
その他			
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。		

10.4 調査・観察

10.4.1 スケジュールと観察・検査項目

本臨床研究における調査、観察及び検査項目のスケジュールは以下のとおりとする。

【調査・観察・検査及び投与スケジュール】

検査時期	登録時 <sup>※1</sup>		各コース			
	登録前 28日以内	登録前 14日以内	1週	2週	3週	4週
研究薬投与			day1	day8	day15	
病室の割定	◎ <sup>※2</sup>				●	
腫瘍マーカー		◎			●	
臨床検査		◎	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※4</sup>
心電図	◎				◇	
胸部単純X線など	◎				●	
自覚所見		◎	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※3</sup>	◎ <sup>※4</sup>
体重、体温、血圧、PS		▲			◇	
QOL (EQ-5D)				◎ <sup>※3</sup>		

◎：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。

▲：体重、PS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：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。

※3：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。

※4：2コース目以降は、day22を実施（来院）しなくても良い。

※5：進行障害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、進行障害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）、進行障害増悪後は前後1ヶ月の範囲で調査する。

※6：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、進行障害増悪後は必須としない。



#### 10.4.2 本臨床研究において収集する検査、観察、調査項目

##### 10.4.2.1 登録前の検査、観察、調査項目

###### 1) 登録前 14 日以内

- ・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、LDH）
- ・血清（CRP）
- ・HBV 検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量）
- ・HCV 検査（HCV 抗原、HCV 抗体）
- ・HIV 検査
- ・腫瘍マーカー（CA19-9、CEA）
- ・クレアチンクリアランス

また、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、観察を実施する。

###### 2) 登録前 28 日（4 週）以内

- ・心電図
- ・胸部 X-P など

###### 3) 登録前

- ・病理組織診断
- ・病変の測定（CT、MRI、X-P などの画像検査、測定可能病変を有する研究対象者は登録前 28 日以内）

###### 4) 登録時

- ・性別、生年月日
- ・身長、体重
- ・PS
- ・肺切除歴の有無、減臭の有無
- ・病理診断、原発巣の占拠部位
- ・CRP
- ・病変部位と大きさ（RECIST ガイドラインにおける標的病変・非標的病変）
- ・腫瘍抗原の診断方法と検査日

##### 10.4.2.2 研究薬投与期間中の検査、観察、調査項目

研究薬投与期間中は、以下の項目を検査、観察、調査する。

- ・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、LDH）
- ・研究責任（分担）医師が有害事象と判断した臨床検査値
- ・腫瘍マーカー（CA19-9、CEA）

- ・HBV-DNA 定量

- （登録以前の HBs 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）
- ・心電図（他の検査などによって異常が疑われる場合）
- ・胸部 X-P など
- ・臨床検査以外の有害事象の有無及びその内容（下痢、口内炎、皮膚疹、悪心、嘔吐、疲労、食欲不振、その他の有害事象）
- ・研究対象者の症状に応じて、他の臨床検査・観察
- ・病変の測定（CT、MRI、X-P などの画像検査）
- ・QOL（EQ-5D）調査
- ・治療経過（研究薬の投与日、投与量、延期・減量・休止・コース中止の有無と理由）
- ・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）

##### 10.4.2.3 研究薬投与中止時の検査、観察、調査項目

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、「26.1 研究対象者毎の中止基準」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、RECIST ガイドライン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病態の増悪（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

#### 10.4.2.4 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、進行課題の転移に関する追跡期間は、登録から2年とする。

- ・転移
- ・後治療の有無と内容
- ・QOL (EQ-5D) 調査 (進行課題の増悪後は可能な場合)

#### 【RECISTガイドラインによる測定可能病変】

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインに従い、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、腫瘍学も研究責任 (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 (縦断や横断に撮していない)。
- ③ 定規を押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)。

#### 10.5 併用治療薬及び併用法

併用治療薬及び併用法については、次の通り規定する。なお、併用可能薬の使用及び併用法の実施は、保険適応の範囲内であることを確認のうえで実施する。

##### 10.5.1 併用禁止薬、併用禁止療法

研究薬投与期間中は、以下の薬剤、療法の併用を禁止する。

- 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

##### 10.5.2 併用制限薬、併用制限療法

- 1) 核酸アナログ (エンテカビル、テノホビル、デノホビルなど): 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測定を実施する。研究薬投与終了後も原則として12か月以上継続する。

- 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) SHT; 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: 皮膚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): 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。

#### 10.6 研究終了後の対応

研究対象者毎に症状が異なること、本臨床研究は一般臨床に近い知見を収集する目的があることから、後治療に関する規定は取らない。本臨床研究が終了した後、研究実施医療機関は各研究対象者の病状を継続しながら最も適切と考えられる医療を提供する。

研究薬の効果が認められている研究対象者には、本臨床研究期間中に投与された研究薬 (ゲムシタビン又はXYZ) と同じ治療薬を保険診療として継続することを可とする。ゲムシタビンは、基礎試験において濃度依存的に放射線照射効果を増強し、放射線感受性増加が認められたことから、胸部放射線照射は併用禁忌、腹部放射線照射は併用注意である。そのため、後治療として放射線照射を検討する場合は、研究薬最終投与日から放射線照射日まで十分な日数を設けるよう留意する。

ゲムシタビンは、他の抗悪性腫瘍剤 (アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイドなど) と併用した場合、骨髄抑制が増強されるため併用注意とされている。後治療の抗悪性腫瘍剤を選択する際、研究対象者の症状を観察するとともに、血液学的検査など必要な臨床検査を実施したうえで決定するよう留意する。

XYZは、他の抗悪性腫瘍剤及び放射線照射と併用した場合、骨髄抑制抑制等の相加・相乗作用があるため併用注意とされている。そのため、後治療として放射線照射を検討する場合は、研究薬最終投与日から放射線照射日まで十分な日数を設けるよう留意する。また、後治療の抗悪性腫瘍剤を選択する際、研究対象者の症状を観察するとともに、血液学的検査など必要な臨床検査を実施したうえで決定するよう留意する。

なお、登録以前のHBV検査によりHBs抗原陽性と判明し、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、核酸アナログを投与している研究対象者においては研究薬投与終了後も原則として12か月以上継続する。

## 11 有効性の評価に関する事項

### 11.1 有効性評価指標の特定

#### 1) 主要評価項目

全生存期間 (OS)

#### 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)

### 11.2 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、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインによる画像上のPD (Progressive Disease: 進行) と、RECISTガイドライン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、RECISTガイドライン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、腫瘍発見も研究責任 (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) 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、心臓液
- ・画像診断により確認できない腹部腫瘍
- ・浸透性病変

##### 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病変は最大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

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

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し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)

標的病変の長径和が、それまでの最も小さい長径和に比して、20%以上大きくなった場合。ただし、長径和の絶対値が10mm以下ならば長径和が20%以上増大した場合もPDとしない

##### 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

い場合

$$\text{最長径和の縮小率} = (\text{治療前の最長径和} - \text{評価時の最長径和}) / (\text{治療前の最長径和}) \times 100\%$$

$$\text{最長径和の増大率} = (\text{評価時の最長径和} - \text{最小の最長径和}) / (\text{最小の最長径和}) \times 100\%$$

**【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
- 2) IR/SD (Incomplete Response / Stable Disease)
  - 1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが研究実施医療機関基準値上限を超える場合
- 3) PD (Progressive Disease)
  - 非標的病変が明らかに増大（再発を含む）した場合
- 4) NE (Not Evaluable)
  - 何らかの理由で検査が行えない場合、又はCR、IR/SD、PDいずれとも判定できない場合

**【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。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	IR/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes	PD

**【最良総合効果】**

総合効果は、CR>PR>SD>PD>NE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>NE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、研究薬投与前中の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。

$$\text{CA19-9 変化割合} = (\text{CA19-9 の治療前値} - \text{CA19-9 の治療後最低値}) / \text{CA19-9 治療前値}$$

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>19）</sup>。

**12 安全性の評価に関する事項**

**12.1 安全性管理体制**

研究期間中、研究責任（分担）医師は、研究対象者の来院日では診察及び検査などにより、来院日以外では研究対象者との緊急連絡方法を確保し、常に研究対象者の健康状態を把握する。

有害事象が発現した場合には、必要に応じて研究対象者への適切な医療の提供を行い、研究薬投与の中止、当該研究対象者の研究中止など、研究対象者の安全を確保する。

重篤な有害事象又は疾病等が発現した場合には、安全性情報収集し、研究代表医師、研究実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会（CRB）、医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ収集した情報の伝達に努める。

## 12.2 安全性評価指標

研究責任（分担）医師は、研究薬投与後に研究対象者に認められた有害事象を評価する。

## 12.3 有害事象の定義

「有害事象」とは、本臨床研究薬との因果関係の有無は問わず、本臨床研究薬の投与後に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害もしくはその徴候（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程 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。

## 12.4 重篤な有害事象の定義

「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち以下のいずれかに該当するものをいう。

- 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なもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- 6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

## 12.5 予測できない重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、研究薬の添付文書に記載のない重篤な傷害もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）を「予測できない重篤な有害事象」とする。

## 12.6 副作用の定義

「12.2 有害事象の定義」の有害事象のうち、研究薬との因果関係が「関連あり」に判定された有害事象を「副作用」とする。

## 12.7 安全性評価指標に関する評価、記録、解析の方法並びに実施時期

有害事象が発現した場合、研究責任（分担）医師は、研究対象者に対して速やかに適切に処置する。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度、転帰、本臨床研究薬との因果関係、本臨床研究との因果関係、処置及び経過をEDCシステムに入力する。なお、統計解析の方法及び実施時期は、「13 統計的な解析に関する事項」を参照。

- 1) 有害事象名：兆候、症状、臨床検査値ではなく診断名を記録する。ただし診断に至ら

ない場合は、兆候、症状、臨床検査情報の記録を可とする。

- 2) 発現日：次の日付を記録する。
  - ① 徴候、症状、疾患（診断名）：研究対象者又は研究責任（分担）医師が最初に有害事象の徴候、症状に気付いた日
  - ② 無症候性の疾患：診断を目的とした検査を実施し、診断が確定した日。検査所見から顕旧性所見が認められた場合や発生時期が推定できる場合でも、診断が確定した日。
  - ③ 合併症の悪化：研究対象者又は研究責任（分担）医師が最初に合併症の悪化に気付いた日
  - ④ 研究薬投与開始後の検査値異常：臨床的に問題があると判断された検査異常が認められた検査日
  - ⑤ 研究薬投与開始時の検査値異常が認められ、その後の検査で悪化した場合：検査値の推移より医学的判断で明らかな上昇、低下、増加、減少が認められた検査日
- 3) 転帰日：次の日付を記録する。
  - ① 有害事象が回復した場合（回復した後に後遺症ありを含む）：回復した日
  - ② 有害事象で死亡した場合：死亡日
  - ③ 研究終了時に回復が確證できない場合（継続中）：研究責任（分担）医師が最後に症状を観察した日
- 4) 重篤度
  - ① 重篤：「12.4 重篤な有害事象の定義」に該当する
  - ② 非重篤：「12.4 重篤な有害事象の定義」に該当しない
- 5) 重症度：次のとおり定義する。
  - ① 軽度：一過性で容易に耐えられる
  - ② 中等度：通常の活動に支障をきたす
  - ③ 高度：通常の活動を不可能にする
- 6) 転帰
  - ① 回復：症状又は所見の消失又は回復。検査値の正常化又は研究薬投与前の検査値への回復。
  - ② 軽快：Gradeが1段階以上改善。症状又は所見がほぼ消失。検査値の改善傾向が認められるが、正常化又は研究薬投与前の検査値までには回復していない。死亡例において、当該有害事象が直接の死因でなく、当該有害事象については軽快傾向が認められていた。
  - ③ 未回復：症状又は所見や検査値に変化がない。観察できた期間の最後の症状・所見・検査値が有害事象発現時の程度より悪化。不可逆性の先天異常。死亡例において、当該有害事象が直接の死因でなく、当該有害事象が未回復のまま死亡。
  - ④ 回復したが後遺症あり：日常生活に支障をきたすレベルの機能不全が生じた。
  - ⑤ 死亡：死亡と当該有害事象との間に直接的関連性が認められた。

- ⑧ 不明：研究対象者の転院、転居などにより、有害事象発現日以降の経過が追跡不能となった。
- 7) 本臨床研究薬との因果関係
- ① 関連あり：時間的に明らかな相関関係（研究薬投与中止後の経過を含む）がある。又は、当該研究薬により有害事象が発現したことが明らかであり、原疾患、他の要因（合併症、併用薬、併用療法、偶発症など）による可能性がほとんどないと判断される。
- ② 関連なし：研究薬との時間的に明らかな相関関係がない。又は、原疾患、他の要因（合併症、併用薬、併用療法、偶発症など）によると十分に考えられる。
- 8) 本臨床研究との因果関係
- ① 関連あり：有害事象の原因が本臨床研究の実施にある。
- ② 関連なし：有害事象の原因が第三者などにあり、本臨床研究の実施とは無関係である。
- 9) 処置：研究薬に関する処置は、次の通りに定義する。
- ① 投与中止：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与が中止された。
- ② 投与量変更なし：当該有害事象発現後も研究薬投与量を変更しなかった。
- ③ 不明：研究対象者と連絡が取れず、有害事象発現日以降の経過が把握できない。
- ④ 該当せず：当該有害事象の発現を認めた時点で、研究薬投与が終了又は中止されていた。
- ⑤ 減量：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与量が減量された。
- ⑥ 休業：当該有害事象に対する処置として、研究薬投与が一時的に中止（中断）され、後日、研究薬投与が再開された。
- 10) 経過
- 12.8 疾病等の定義
- 「疾病等」とは有害事象のうち、本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）と定義する。
- 12.9 疾病等の情報収集、記録及び報告に関する手順
- ① 本研究臨床研究に従事する者は、次のとおり対応する。研究代表医師が別途定める「疾病等の手順書」に従って、疾病等の情報収集、記録及び報告する。
- ② 報告対象となる疾病等（「12.9.7 報告対象となる疾病等及び報告期限」参照）が発見した場合又は疾病等と考えられる情報を入手した場合、速やかに所属する研究実施医療機関の研究責任医師へ報告する。
- 1) 研究責任（分組）医師は、当該疾病等が発生した研究対象者に対して適切な処置を行い、応用に応じて研究薬投与を中断又は中止する。
- また、原則として当該疾病等が回復又は軽快するまで経過を観察する。医学的鑑別

- に基づき、疾病等が消失しないと考えられる場合、研究責任（分組）医師は研究対象者に十分に説明し、当該研究対象者の研究を終了とする。
- 2) 疾病等が発生した場合、研究責任医師は、次のとおり対応する。
- ① 当該疾病について、速やかに研究実施医療機関の管理者に文書にて報告する。
- ② 当該疾病について、速やかに研究代表医師に報告する。
- ③ 当該研究実施医療機関の本研究臨床研究に従事する者に、当該疾病等の発生について周知する。
- 3) 研究責任医師から当該疾病等について報告をうけた場合、研究代表医師は、次のとおり対応する。
- ① 速やかに研究実施医療機関の管理者に文書にて報告する。研究実施医療機関の管理者は、CRB に文書にて当該疾病等について報告する。CRB は当該疾病等について審査し、必要がある場合は原因究明又は再発防止のために採すべき措置について意見を述べる。研究代表医師は、研究実施医療機関の管理者を通じて CRB から意見を入手した場合、速やかに対応する。
- ② 速やかに他の研究実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報提供をうけた研究責任医師は、各々の研究実施医療機関における本研究臨床研究に従事する者に当該疾病等の発生について周知する。
- ③ 当該疾病について、報告期限内に厚生労働省（PMDA）に報告する。
- (1) 当該疾病等の報告内容は PMDA により調査され、PMDA から厚生労働大臣へ報告される。当該疾病等について PMDA から疑難照会を受けた場合、研究責任医師・研究実施医療機関の管理者に報告し、協議のうえ速やかに対応する。
- (2) 厚生労働大臣より、立入検査・報告徴収、改善命令、研究の停止命令、緊急命令の通知を受けた場合、研究責任医師・研究実施医療機関の管理者に報告し、協議のうえ速やかに対応する。
- 4) 研究に従事する者は、研究責任医師の指示に従って、速やかに EDC システムに当該疾病等について入力する。研究責任医師は、入力内容を確認する。
- 5) 効果安全性評価委員会は、別途定める「効果安全性評価委員会手順書」に従って、本研究における疾病等の情報を含む有効性及び安全性情報を入力し、本研究の継続の是非について審査する。審査の結果、必要に応じて研究計画書の改訂、研究全体の中止などを研究代表医師へ報告する。
- 6) 報告対象となる疾病等及び報告期限
- ① 死亡（感染症によるものを除く）の発生のうち、本臨床研究の実施によると疑われるもの
- <PMDA・研究実施医療機関の管理者・CRB への報告期限> 15 日
- ② 以下の疾病等（感染症を除く）の発生のうち、本臨床研究の実施によると疑われるものであり、かつ、研究薬とした医薬品の添付文書又は容器若しくは被包に記載さ

れた使用上の注意から予測することができないもの、又は研究薬の使用上の注意などから予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの、若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すもの

<PMDA・研究実施医療機関の管理者・CRBへの報告期限> 15日

(ア) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要

(イ) 障害

(ウ) 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等

(エ) 死亡又は(ア)から(ウ)までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等

(オ) 後世代における先天性の疾病又は異常

③ 本臨床研究の実施によると疑われる感染症による疾病等の発生のうち、研究薬の使用上の注意から予測することができないもの

<PMDA・研究実施医療機関の管理者・CRBへの報告期限> 15日

④ 本臨床研究の実施によると疑われる感染症による死亡又は上記②の(ア)から

(オ)までに掲げる疾病等の発生(上記③に係るものを除く)

<PMDA・研究実施医療機関の管理者・CRBへの報告期限> 15日

⑤ 上記②の(ア)から(オ)までの疾病等の発生のうち、本臨床研究の実施によると疑われるもの(上記③に掲げるものを除く)

<PMDA・研究実施医療機関の管理者・CRBへの報告期限> 30日

⑥ 本臨床研究の実施に起因すると疑われる疾病等の発生(上記④から⑤に掲げるものを全て除いたもの)

<CRDへの報告期限> CRBの定期報告時

#### 12.10 疾病等発生後の研究対象者の観察期間

有害事象と同様に、研究薬最終投与日の2週間後まで疾病等の追跡調査を継続する。疾病等が継続している研究対象者は、研究薬最終投与日の3週日以降も可能な限り疾病等が回復するまで追跡観察を継続する。

ただし研究対象者の転居、転院、多忙などにより通院できない、疾病等が回復したが後遺症がある、疾病等が慢性化し回復が見込めないなど、研究責任(分担)医師が追跡調査の必要がないと判断した場合は、この限りでない。

#### 12.11 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会委員長は、本臨床研究の領域における研究歴や業績、類似薬の開発経験、本臨床研究の実施関係者(研究責任者など本臨床研究に従事する者、研究依頼者、CRB委員、研究実施医療機関の管理者など)との独立性を確保できることなどを条件に、効果安全性評価委員会委員を選任する。

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組織し、本臨床研究の進

捗、以下のような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。

- ① 研究対象者の十分な安全性を確保すること
- ② 研究対象者への不利益な性差を継続しないこと
- ③ 研究の途中で十分な有効性評価が得られた場合には早期に研究全体を終了するなど、研究の適正な実施と研究対象者への負担を可能な限り軽減すること

#### 13 統計的な解析に関する事項

##### 13.1 統計解析の時期

本臨床研究の最終研究参加者の最終データ収集終了日から1年以内に主要評価項目報告書を作成する必要がある(「19.2 研究結果の公表」参照)。そのため統計解析は、データ固定(「13.5 統計解析計画」参照)から速やかに、最終研究参加者の最終データ収集終了日から6ヶ月後までを目途に実施する。

##### 13.2 有効性解析対象集団

###### 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。

###### 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。

- ・選択基準違反
- ・除外基準違反
- ・その他、重大な研究計画書違反

##### 13.3 安全性解析対象集団

本臨床研究に登録された研究対象者のうち、少なくとも1回以上研究薬を投与された研究対象者からなる集団とする。

##### 13.4 データ及び症例の取り扱い

データ及び症例の取り扱いは、症例検討会にて協議の上でデータ固定を行い、その記録を作成する。

##### 13.5 統計解析計画

統計解析の概要を以下に示す。詳細な解析方法及び以下に記載のない解析項目は、別途作成される「統計解析計画書」に従う。なお、統計解析はデータ固定後に速やかに実施する。

### 13.5.1 背景、ベースライン値の特性

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、カテゴリの順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。名義変数はカイ2乗検定、順序変数はWilcoxonの順位和検定、連続変数はt検定を用いる。

### 13.5.2 有効性の評価

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。

#### 1) 全生存期間 (OS)

ゲムシタピン群と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97.5%信頼区間を算出する。その信頼区間上乗値が1.33を下回ることを検証する。

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%信頼区間は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。

#### 2) 無増悪生存期間 (PFS)

累積無増悪生存割合、50%無増悪生存期間、年次無増悪生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行う。50%無増悪生存期間の両側95%信頼区間は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無増悪生存割合などの両側95%信頼区間を求める。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) 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、奏効率の割付群間差及びその95%信頼区間も算出する。割付群毎に、最良総合評価の順度集計を行う。割付群間の比較に用いる検定は、カイ2乗検定とする。

#### 4) QOL (EQ-5D)

解析変数について群別、時点別の平均と標準偏差を時系列的に算出する。また、分散分析型の手続きにて群間比較を行う。

### 13.5.3 安全性の評価

有害事象、副作用の発生頻度及び発生率とその両側95%信頼区間を割付群毎に算出する。また、研究対象者毎に発現日順で一覧表を作成する。群間比較には、カイ2乗検定を用いて検定する。

## 14 原資料等の閲覧に関する事項

研究代表医師及び研究実施医療機関の管理者は、本臨床研究に関するモニタリング及び監査並びにCRB及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本臨床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 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委託機関に委託する。

研究責任医師及び研究実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

### 15.1 モニタリング

本臨床研究のモニタリングは、業務委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、研究責任医師及び研究実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者の全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、本臨床研究が臨床研究法、関連通知及び本臨床研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

### 15.2 原資料

本臨床研究における原資料は、同意書、診療録、検査記録、研究薬処方に関する記録、その他本臨床研究に付随する記録類などとする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書 (EDC) 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 (EDC) の記載内容を原データとみなす。

### 15.3 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。

研究責任医師及び研究実施医機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者の全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は、別途「監査手順書」に定める。

## 16 倫理的な配慮に関する事項

### 16.1 研究対象者に生じる利益

本臨床研究計画書に従って来院・検査等を実施するため、研究対象者は、通常診療よりも詳細な健康状態などの情報収集とフォローを受け、より適切かつ綿密な進行経過の治療を受けることができる。

本臨床研究で用いる研究薬は、本臨床研究の対象疾患（進行肺癌）に対して適応が承認され保険適用されているため、いずれの群（ゲムシタピン治療群又はXYZ治療群）においても通常の保険診療として扱われる。また、研究参加期間中の研究対象者の薬剤費を含む診療費は、すべて研究対象者の健康保険および自己負担により支払われるため、通常診療に比べて、本臨床研究への参加により得られる経済上の利益はない。

また、本臨床研究の結果から、XYZ単独療法が肺癌治療に及ぼす影響が詳細に検討されることによって、将来的にはより最適な治療法の選択について評価できる可能性がある。

### 16.2 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク

ゲムシタピン療法及びXYZ療法ともに、通常の保険診療として行われている点滴による化学療法であり、通常診療に比べて、特別な危険や不利益が生じるわけではない。しかし、本臨床研究への参加により、通常診療時より通院回数及び検査時間などが増え、採血量が多くなる可能性がある。

また、研究薬投与により、「16.3 研究薬で予測される副作用」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。研究代表医師及び研究依頼者は、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などの適切に対応する。

### 16.3 研究薬で予測される副作用

研究薬であるゲムシタピン又はXYZの最新の添付文書に記載されている重大な副作用及びその他の副作用を示す。本臨床研究においても、同様の副作用が生じると考えられる。

なお、研究実施期間中は常に最新の添付文書を使用して判断する。

### 16.3.1 重大な副作用

【ゲムシタピン】

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%）、貧血（ヘモグロビン減少（66.5%）、赤血球減少（52.6%））、間質性肺炎（1.0%）、アナフィラキシー（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）、うっ血性心不全（頻度不明）、脱水（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、成人呼吸促迫症候群（ARDS:頻度不明）、腎不全（0.2%）、溶血性尿毒症候群（0.2%）、皮膚障害（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、白質脳症（頻度不明）

【XYZ】

骨髄機能抑制に伴う血液障害（白血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.3%）、網赤血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の出現（頻度不明）等）、ショック（頻度不明）、消化管障害（頻度不明：消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害）、急性呼吸促迫症候群（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、急性心筋炎（頻度不明）、心のう液貯留（頻度不明）、中枢神経系障害（頻度不明：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）

### 16.3.2 その他の副作用

研究薬の最新の添付文書に記載されているその他の副作用は以下に示す。

【ゲムシタピン】

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、狭心症、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（肺野散在性浸潤）症候群、喘急、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、ALP 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリノーザ	
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、そう痒症	蕁麻疹

副作用分類	10%以上 又は程度不明	1~10%未満	1%未満
注射部位	注射部位反応(腫脹、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、陽尿糖、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛、ぼてり、胸部不快感	眼底出血、脱肛、無力症、顔面浮腫

[XYZ]

	10~20%未満	5~10%未満	5%未満	程度不明
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、尿床、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

## 17 記録(データを含む)、試料の取扱い及び保存に関する事項

### 17.1 記録の作成

研究責任(分担)医師は、研究対象者毎に以下の記録を作成する。

- 1) 研究対象者を特定する事項
- 2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 3) 本臨床研究への参加に関する事項
- 4) その他本臨床研究を実施するために必要な事項

### 17.2 データの二次利用

本臨床研究にて収集されたデータは、本臨床研究の主たる結論が得られた後も、公益に資すると判断される場合には積極的に利用すべきである。

本臨床研究の副次的解析が必要な場合、本臨床研究と連動して別の臨床試験を実施する場合、他の臨床試験データと併せて統合解析(メタアナリシス等)を実施する場合に、本臨床研究の研究責任医師以外への提供を可とする。提供可能なデータは、将来のデータ二次利用についての同意も得る旨が明記された説明同意文書によって文書同意を得た研究参加者データに限る。データ二次利用について、研究実施医療機関の管理者又はCRBの許可が得られない場合、データは提供しない。

データ提供を希望する者は、使用目的、必要なデータ項目などをデータ提供依頼書に記載し、研究代表医師にデータ二次利用を申し込む。研究代表医師は、データ提供依頼書、必要資料を確認し、データ提供の可否を判断する。

### 17.3 記録の保管

研究責任医師は、本臨床研究が終了した日から5年間、本臨床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、報告書その他の臨床研究法、臨床研究法及び施行規則より研究責任医師が作成した文書又はその写し
- 2) CRBから受領した審査意見書に係る文書
- 3) モニタリング及び監査に関する文書
- 4) 原資料等
- 5) 本臨床研究の実施に係る契約書(臨床研究法第32条の規定により締結した契約に係るものを除く)
- 6) 本臨床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、本臨床研究を実施するために必要な文書

### 17.4 記録、試料の保管期間・場所

研究責任(分担)医師は、「17.3 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、研究実施医療機関内の趣付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部署等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料を確認できるよう、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、契約書などにて取り決める。なお、採取した血液などの試料の取扱いは、各研究実施医療機関の規定に従う。

### 17.5 記録、試料の廃棄方法

本臨床研究に係る試料・情報などを廃棄する場合は、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、又は溶解処分する。電子記録媒体は、データを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。

#### 17.6 記録、試料の提供方法

研究実施医療機関の研究に従事する者は、本臨床研究で得たデータを EDC システムに入力する。EDC システムは、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、データを入力する。研究責任医師は、提出したデータと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は研究実施医療機関外に提供せず、研究実施医療機関内で保管する。

なお、研究実施医療機関の研究に従事する者は、本臨床研究で実施された検査などの結果について、研究対象者個人を特定可能な情報を除いた後、電子記録媒体による業務委託機関への提供も可とする。

#### 17.7 他機関への記録、試料の提供

本臨床研究では該当なし。

ただし、データの二次利用を希望する者がいる場合、「17.2 データの二次利用」参照。

#### 17.8 記録、試料の授受に関する記録

本臨床研究では該当なし。

### 18 臨床研究の実施に係る金銭の支払いに及び補償に関する事項

#### 18.1 研究対象者の費用負担

本臨床研究は、保険診療の範囲内で実施する。

また、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）の提供を可とする。

#### 18.2 補償

本臨床研究で使用される研究薬（ゲムシタピン及び XYZ）は、既に市販されている医薬品である。研究責任（分担）医師の指示に従った用法・用量で投与して発生した副作用の治療にかかる費用の支払いには、研究対象者が加入する健康保険を使用する。

本臨床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、研究責任（分担）医師は、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。また、本臨床研究で発生した疾病等のうち、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。

### 19 臨床研究に関する情報の公表に関する事項

#### 19.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本臨床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）に本臨床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。

#### 19.2 研究結果の公表

研究代表医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期限内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、研究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。

研究代表医師は本臨床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、研究代表者及び研究依頼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。

#### 19.3 研究対象者に対する開示

研究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。

### 20 臨床研究の実施期間

研究全体の実施予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2024 年 3 月 31 日

登録予定期間：厚生労働省によるデータ公表日～2022 年 1 月 31 日

### 21 研究対象者に対する説明及び同意

#### 21.1 インフォームド・コンセントの手順

研究責任（分担）医師は、CRB の許可を得た「説明文書」を用いて研究対象候補となる患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、研究対象候補となる患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、本臨床研究に関するモニタリング、監査、CRD 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、将来的なデータの二次利用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となる患者は、「同意文書」に署名し、各自署名した日付を記入する。研究協力者が、研究対象者となる患者に補足的に説明

した場合は、研究協力者も同意文書に署名し、署名した日付を記入する。

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。

#### 21.2 代読者からインフォームド・コンセントを受ける場合 本臨床研究では該当しない。

#### 21.3 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、研究期間中に研究薬（ゲムシタビン又は XYZ）の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加継続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、本臨床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・同意撤回書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに研究実施医療機関の管理者に報告し、CRB の承認を得る。すでに研究に参加中の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、同様の手順にて本臨床研究への参加継続について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。

#### 21.4 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継続について同意撤回があった場合は同意撤回書に署名及び署名日を記載してもらうとともに、これまで得られたデータの利用許諾について確認する。研究責任（分担）医師は、同意撤回書に同意撤回を確認した日付及び署名を記載するとともに、同意撤回を確認した旨を診療録に記録する。

同意撤回があった研究対象者の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。

#### 21.5 説明事項

説明文書には、原則として以下の内容を含むものとする。

- 1) 本臨床研究の名称、本臨床研究の実施について研究実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 研究実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（研究代表医師の氏名及び職名、他の研究実施医療機関の名称並びに当該研究実施医療機関の研究責任医師の

氏名及び職名を含む。）

- 3) 本臨床研究の対象者として選定された理由
- 4) 本臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 本臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 本臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 本臨床研究に関する情報公開の方法
- 9) 本臨床研究の対象者の求めに応じて、研究計画書その他の本臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 本臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- 11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- 12) 本臨床研究に対する利益相反管理に関する状況
- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 本臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- 16) 本臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 17) 本臨床研究の審査意見業務を行う CRB における審査事項その他本臨床研究に係る CRB に関する事項
- 18) その他本臨床研究の実施に関し必要な事項

#### 22 利益相反に関する事項

##### 22.1 資金提供者

本臨床研究は、△□製薬株式会社の依頼により実施する特定臨床研究である。△□株式会社は、本臨床研究の実施に必要な資金を提供するとともに、本臨床研究計画の立案、統計解析の立案、安全性情報の収集、業務の監督には関与するが、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。

##### 22.2 利益相反の管理

本臨床研究の実施に先立ち、研究代表医師は、全ての研究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 CRB に提出し、審査、承認を得る他、本臨床研究実施期間を通じて継続的に利益相反の随時を行い、適切に管理する。

### 23 知的財産権

本臨床研究から特許権、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研究実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者にはなく、△□製薬株式会社に帰属する。

### 24 個人情報等の取扱い

#### 24.1 個人情報の取扱い

本臨床研究に従事する者（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）及び関連通知を遵守する。また、本臨床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、本臨床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（関係者がその確を退いた後も同様とする）。

また、本臨床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た範囲を超えて、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。

#### 24.2 匿名化の方法

本臨床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、研究実施医療機関内の厳密可能な場所で適切に保管する。

### 25 研究計画書の遵守及び変更

#### 25.1 研究計画及び研究計画書の作成から研究開始

- 1) ゲムシタピン紙付文書の用法・用量には「患者の状態により適宜減量する」、XYZ 紙付文書の用法・用量には「患者の状態により適宜増減する」と記載がある。研究代表医師は、本臨床研究において承認された用法・用量とは異なる減量基準を設け、特定臨床研究として臨床研究を立案した。

研究代表医師は、△□株式会社の協力の元、研究計画、研究計画書、説明文書・同意

文書・同意撤回書、利益相反管理基準・計画などを作成した。

- 2) 研究代表医師は、各研究実施医療機関の研究責任（分担）医師の利益相反を確認した。
- 3) 研究代表医師は、上記 1) の資料を CRB へ提出し、審査をうけ、研究実施医療機関の管理者の許可を得る。
- 4) 研究代表医師は、IRCT にて実施計画を厚生労働大臣へ提出する。
- 5) IRCT にて実施計画が公開された日をもって、本臨床研究の開始日とする。

#### 25.2 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臨床研究を実施する。

#### 25.3 研究計画書の変更、改訂

研究代表医師は、研究計画書や説明文書・同意文書・同意撤回書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を CRB 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、研究実施医療機関の管理者にその旨を報告し、研究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。

#### 25.4 不適合の管理

研究責任医師は、本臨床研究が臨床研究法（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、速やかに研究依頼者、研究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 CRB 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。

### 26 中止基準

#### 26.1 研究対象者毎の中止基準

研究対象者が下記の基準のいずれかに該当する場合、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に対応する。また、中止時点で認められた有害事象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、本臨床研究計画書に規定する調査、観察及び検査項目を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお、中止時に行う検査は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。

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

電話など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。有害事象が発見した場合、「12. 安全性の評価に関する事項」に従う。

研究に従事する者は、各研究対象者の中止日及び中止理由、実施した検査結果をEDCシステムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が当該研究対象者の研究を中止すると判断した日とする。

- 1) 進行障害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していた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

【中止基準の設定理由】

- 1) 研究薬（ゲムシタピン又はXYZ）の有用性が認められず、本臨床研究の継続によって当該研究対象者の健康に容認できないリスクが生じることを避け、進行障害に対する別の治療を優先すべきと判断されるために設定した。
- 2) 本臨床研究の継続によって、当該研究対象者の健康にリスクが生じることを避けるため本臨床研究を中止し、早期の治療を優先すべきと判断されるために設定した。また有害事象により研究対象者が本臨床研究の継続を望まない場合も考慮し設定した。
- 3) ~4) 本臨床研究の継続により当該研究対象者の健康へのリスクが生じる可能性があるため設定した。
- 5) ~6) 倫理的配慮から、研究対象者の意思による研究継続の中止希望及び同意撤回、治療法の選択希望を受け入れるため設定した。
- 7) 当該研究対象者について、本臨床研究の調査継続が不可能であるため設定した。
- 8) 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。

## 26.2 研究全体の中止・中断基準

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、本臨床研究全体の中止・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、各研究責任医師及び研究依頼者に速やかに文書で通知する。また、研究代表医師は、CRBに本臨床研究全体を中止・中断する旨を文書で通知する。研究責任医師は、研究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、研究対象者の安全性を確保するための検査や適切な処置を実施する。

研究依頼者は、次に掲げる状況等の発生を知った場合、研究代表医師に研究全体の中

止・中断について申し入れすることができる。

- 1) 本臨床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本臨床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) 本臨床研究の実験の適正性もしくは本臨床研究結果の信頼性を損なう事実、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) 本臨床研究により、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本臨床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、その情報により本臨床研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、研究実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本臨床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、又は適正に本臨床研究の実施ができなくなった場合、当該研究実施医療機関は研究依頼者から研究の中止・中断を求められることがある。

また、研究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) CRBにより、中止の勧告あるいは指示があった場合
- 2) CRB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

## 27 データ収集及びデータマネジメント

### 27.1 データ収集

本臨床研究ではEDCシステムを用いて、本臨床研究に必要なデータを収集する。症例報告書を作成する者は、必要なデータを速やかにEDCシステムに入力し、個々の研究対象者の情報が正しく記録されていることを確認する。

EDCシステムの検証及びアクセス権はID・パスワードを使用し、データ通信には暗号化通信を採用することでセキュリティを確保する。

### 27.2 症例報告書（EDC）作成及び作成における記入上の注意

研究代表医師は、EDCシステム入力手順及び操作上の注意事項等を説明した症例報告書作成の手引き（EDCシステム操作マニュアル）を作成する。症例報告書作成（EDCシステムへの研究対象者データの入力）を担当する本臨床研究に従事する者は、EDCシステム操作マニュアルに準じ、研究対象者データをEDCシステムに入力する。

EDC入力者は、EDCシステムの指定箇所に作成日を入力し電子署名する。研究責任（分担）医師又は研究協力者は、本臨床研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究

終了まで、各研究対象者の研究の進捗にあわせて随時EDCに入力する。

なお、入力データには、研究対象者が特定可能されるような情報を含まないこととする。  
症例報告書（EDC）は、研究責任医師が最終確認を行い、確認した日付を入力し電子署名する。

#### 27.3 データマネジメント

本臨床研究のデータクレンジ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。

#### 28 研究対象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臨床研究に係る相談窓口を設け、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、CRBの意見を受けて研究実施医療機関の管理者が許可したものは、この限りでない。）

#### 29 臨床研究法等の順守

本臨床研究は「ヘルシンキ宣言（2013年改訂）」に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本臨床研究計画書を遵守して実施する。

#### 30 定期報告

##### 30.1 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年毎に、本臨床研究の実施状況（以下の事項）について研究実施医療機関の管理者に報告した上で、CRBに報告する。

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

##### 30.2 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、CRBが意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本臨床研究の実施状況（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CRBの名称
- 2) CRBによる本臨床研究の継続の適否
- 3) 本臨床研究に参加した研究対象者数

#### 31 研究の終了

研究代表医師は、主要評価項目のデータ収集を行うための期間が終了してから1年以内に、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を作成する。また、CRBの意見を聴いた上で、遅滞なく研究責任医師を通じて各研究実施医療機関の管理者に提出するとともに、CRBが意見を述べた日から起算して1ヵ月以内にJRCTにより公表する。

研究代表医師は、主要評価項目報告書並びに総括報告書及びその概要を提出した後、速やかに、当該総括報告書の概要に研究計画書及び統計解析計画書を添えて、厚生労働大臣に提出する。

#### 32 業務の委託

##### 32.1 業務内容

研究代表医師は、以下の各業務を業務委託機関に委託する。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。

- 1) 研究事務局
- 2) モニタリング
- 3) 監査
- 4) データマネジメント
- 5) 統計解析

##### 32.2 監督方法

研究代表医師は、業務委託機関に対し、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。

33 参考文献

- 1) [Redacted]
- 2) [Redacted]
- 3) [Redacted]
- 4) [Redacted]
- 5) [Redacted]
- 6) [Redacted]
- 7) [Redacted]



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	<input type="checkbox"/>
・私は歩き回るのにいくらか問題がある	<input type="checkbox"/>
・私はベッド (床) に寝たきりである	<input type="checkbox"/>
身の回りの管理	
・私は身の回りの管理に問題はない	<input type="checkbox"/>
・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	<input type="checkbox"/>
・私は洗面や着替えを自分でできない	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>
・私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある	<input type="checkbox"/>
・私はふだんの活動を行うことができない	<input type="checkbox"/>
痛み/不快感	
・私は痛みや不快感はない	<input type="checkbox"/>
・私は中程度の痛みや不快感がある	<input type="checkbox"/>
・私はひどい痛みや不快感がある	<input type="checkbox"/>
不安/ふさぎ込み	
・私は不安でもふさぎ込んでいない	<input type="checkbox"/>
・私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる	<input type="checkbox"/>
・私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる	<input type="checkbox"/>



医薬品等の概要

<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
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	冷蔵保存
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、肺癌、食道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発肺癌、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	ゲムシタビンはヌクレオチ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、増殖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。dFdCDPはリボヌクレオチド還元酵素を強力に阻害し、DNA合成に必要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。

用法・用量	非小細胞肺癌、肺癌、食道癌、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。なお、投与量は患者の状態で適宜減量する。
注射剤の調製法	・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こと。 ・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。
禁忌	1) 高度な骨髄抑制のある患者 2) 胸膈単純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
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、心臓疾患の既往のある患者には慎重に投与する。
相互作用	【併用禁忌】 胸部放射線照射 【併用注意】 1) 腹部放射線照射 2) 他の抗悪性腫瘍剤（アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド等）
重大な副作用	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) 気管支炎 (頻度不明)		
	9) 成人呼吸促進症候群 (ARDS)		
	10) 腎不全 (0.2%)		
	11) 溶血性尿毒症候群 (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		頻尿、血圧上昇	血圧低下、狭心症、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、胃腸不快感	腹肉炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリノーゼ	
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、紅腫)		
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、無力感、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、眼痛、無力症、顔面浮腫
本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	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使		

3

	用量も保険適応の範囲内である。
--	-----------------

## &lt;研究薬 (XYZ) の概要&gt;

製造元	△製薬株式会社
薬効分類	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
規制区分	製剤：劇薬、地方薬品 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 (外箱及びバイアルに表示)
効能・効果	胃癌、肺癌、肝癌、結腸癌、肺癌、乳癌
作用機序	XYZの代謝拮抗性作用機序は、DNA合成過程におけるCDP reductase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の白血球細胞に対しても、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球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、肺癌、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、投与量は患者の年齢及び状態により適宜増減する。
禁忌	XYZに対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
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。
相互作用	【併用注意】 1) 他の抗腫瘍剤、放射線照射 2) 他剤併用療法 (フルオロウラシル、マイトマイシンC、副腎皮質ホルモン等) 3) フルニトシン 4) フルダラビン
重大な副作用	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%)、

4

## 疾病等の対応に関する手順書



版数:1.0 版

作成日:2018 年 12 月 21 日

研究代表医師  
AB 大学病院 消化器内科 教授  
山田 太郎

研究代表医師 (署名): \_\_\_\_\_  
承認日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

		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) 急性呼吸促進症候群、間質性肺炎(いずれも頻度不明)		
		5) 急性心膜炎、心ろう液貯留(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(いずれも頻度不明))		
その他の副作用				
副作用分類	10~20%未満	5~10%未満	3%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、膀胱炎、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状		
その他			発熱	結膜炎、血性性結膜炎
本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	本研究の対象は本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。			

## 1 目的

本手順書は、[ ] (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。

## 2 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場合の対応に関する業務に適用する。

## 3 責務

### 3.1 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研究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。

### 3.2 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研究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。

### 3.3 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。

## 4 用語の定義

### 4.1 疾病等

本研究の実施に起因すると疑われる疾病、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)であり、有害事象のうち、本研究との因果関係が「関連あり」に判定されたものとする。

### 4.2 感染症

生物由来製品において、生物由来の原料または材料から、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。

## 5 疾病等の対応に関する手順

### 5.1 研究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、表1に掲げる事項を知った時は、「統一様式8」を作成し、それぞれに定める期間内に研究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、疾病等報告する)。また、各研究責任医師も同様に研究実施医療機関の管理者に報告する。

なお、疾病等の発生の要因等が明らかでない場合であっても、規定された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を続報として報告する。(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1 疾病等の報告内容及び期限

区分	No	疾病等の種類	予測可能性等	研究実施施設機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告期限	医薬品等製造販売業者への情報提供
感染症以外	①	死亡	不問	15日	要
	②	治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	予測できない等(注1)	15日	
			不問(上記以外)	30日	
	③	障害	予測できない等(注1)	15日	
			不問(上記以外)	30日	
	④	死亡又は障害につながるおそれのある疾病等	予測できない等(注1)	15日	
			不問(上記以外)	30日	
⑤	②～④までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等	予測できない等(注1)	15日		
		不問(上記以外)	30日		
⑥	後世における先天性の疾病又は異常	予測できない等(注1)	15日		
		不問(上記以外)	30日		
感染症	⑦	感染症による疾病等	予測できない(注2)	15日	
	⑧	感染症による疾病等のうち⑦～⑥までに掲げる疾病等	不問(上記以外)	15日	

注1：本薬剤に用いた医薬品等の原料又は製剤若しくは添付に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないもの又は当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の発生若しくは重大のおそれを示すもの  
 注2：当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの

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、「統一様式6」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する。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

5.1.3 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。）

5.1.4 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、当該研究対象者における本研究の中止また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、適宜情報提供する。

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研究実施施設機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。

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、本手順書の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1.0版	2018年12月21日	新規作成

以上

統一書式 6

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

西暦 年 月 日

定期疾病等報告書

認定臨床研究審査委員会  
(委員会名) 殿

研究責任(代表)医師  
(氏名)

下記の臨床研究における実施状況を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</td <td></td>	
臨床研究標題名	
報告の期間	西暦 年 月 日 ~ 西暦 年 月 日
臨床研究の 対象者の数	定期報告書(通知様式3)を参照
添付資料	<input type="checkbox"/> 定期報告書(通知別紙様式3) <input type="checkbox"/> その他( )
疾病等**2	<p>* 疾病等は、高頻度に発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などの報告として差し支えない</p>

\*1: 臨床研究実施計画番号は「R01」番号を記載する。  
 \*2: 疾病等は、高頻度発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などの報告として差し支えない。  
 注) 本書式は研究責任(代表)医師が作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。

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

西暦 年 月 日

医薬品疾病等報告書（第 報）

認定臨床研究委員会  
（委員会名） 殿

研究責任（代表）医師  
（氏名）

下記の臨床研究において、以下のとおり医薬品における疾病等を認めたので報告いたします。  
記

臨床研究 実施計画番号*	
臨床研究課題名	

\*1 臨床研究実施計画番号法 JCRJ 番号を記載する

対象者識別コード**	
------------	--

\*\*2: 胎児/出生児の場合は被験者（親）の識別コード

医薬品医療機器総合機構への報告

<input type="checkbox"/> あり: PMDA報告（通知原紙様式2-1）を添付
<input type="checkbox"/> なし

副作用等発現者の情報

性別	副作用等発現年齢	身長	体重	妊娠
<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	歳（乳児：ヶ月 週）	cm	kg	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（妊娠 週） <input type="checkbox"/> 不明

疾病等に関する情報

疾病等名	寛解と判断した理由	発現期間（発現日）	転帰
<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 先天異常 <input type="checkbox"/> 上記に準じて寛解	年 月 日	( 年 月 日) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 快癒後あり (症状: ) <胎児への影響> <input type="checkbox"/> 影響あり <input type="checkbox"/> 影響なし <input type="checkbox"/> 不明
再発号: <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	ありの場合: <input type="checkbox"/> 疾病等の再発あり <input type="checkbox"/> 疾病等の再発なし		

医薬品に関する情報

医薬品の名称（国内承認済の薬剤は販売名）	用量・用法	使用期間（開始日～終了日）
<input type="checkbox"/> 本剤 <input type="checkbox"/> 本剤（置換化） <input type="checkbox"/> その他		// ~ // <input type="checkbox"/> 投与中 <input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 用量変更 <input type="checkbox"/> 該当せず
ロワケン	ロット番号:	
製造販売業者名		

併用薬（副作用発現時に使用していた他の医薬品の販売名）

薬剤名（販売名）	用量・用法	使用期間	使用理由
		// ~ // <input type="checkbox"/> 使用 中	
		// ~ // <input type="checkbox"/> 使用 中	
		// ~ // <input type="checkbox"/> 使用 中	

疾病等発現に関連すると思われる原疾患、合併症、既往歴並びに既往、過去の副作用等

原疾患・合併症	既往歴	過去の副作用	特記事項
1.	1.	<input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有 医薬品名: 副作用名: <input type="checkbox"/> 不明	数滴 <input type="checkbox"/> 有 ( ) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 点滴 <input type="checkbox"/> 有 ( ) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 注射 <input type="checkbox"/> 有 ( ) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 その他 ( )
2.	2.		

疾病等の発現に影響を及ぼすと考えられる処置や診断

<input type="checkbox"/> なし	* ありの場合 <input type="checkbox"/> 外科処置 (実施日: ) <input type="checkbox"/> 放射線療法 (実施日: ) <input type="checkbox"/> 輸血 (実施日: ) <input type="checkbox"/> その他 ( ) (実施日: )
<input type="checkbox"/> あり	

疾病等の発現及び処置等の経過

年 月 日	
-------	--

疾病等に関連すると思われる臨床検査種（検査伝票（写）を添付してもよい）

検査日 検査項目(単位)	基準範囲	検査値				

臨床検査値以外の検査結果

コメント（報告者の意見）

注）本書式は研究責任（代表）医師が作成し、認定臨床検査委員会に提出する。

医薬品等副作用被害救済制度及び生物由来製品等感染等被害救済制度について

患者が請求予定 患者に紹介済み 患者の請求予定はない  
別注対象外（法がん剤等、非人前投与ほか） 不明、その他  
 医薬品等副作用被害救済制度による承認の範囲内で医薬品（法がん剤等の一部の除外医薬品を除く。）を投与した臨床研究での副作用等による重篤な被害等については、医薬品等副作用被害救済制度又は生物由来製品等感染等被害救済制度があります。

## モニタリング手順書

版数:1.0 版

作成日:2018年12月21日

研究代表医師  
 AB 大学病院 消化器内科 教授  
 山田 太郎

研究代表医師（署名）： \_\_\_\_\_  
 承認日： \_\_\_\_\_ 年 月 日



## 1 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務委託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「  
[REDACTED]」（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： [REDACTED]

・ 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

AD 大学病院  
消化器内科 教授  
山田 太郎

3.2 モニタリング業務委託機関  
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の指名について、△△へ委託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、モニタリング担当者に対しての必要な指導、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を確認する。

### 4.2 モニタリング業務委託機関

#### 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導、監督する。
- 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、承認する。また、今後のアクションを指示する。
- 3) 研究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する。
- 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) 研究実施医療機関、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) 研究責任医師及び研究実施医療機関に、本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と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、及び不適合を発見した場合は、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、本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、同意文書及び説明文書、研究票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の指名について、△△に委託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経験値、教育履歴等により、5.1

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「モニタリング担当者指名書（様式1）」にて指名する。

## 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、研究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、不適合またはその他の問題が発見された場合、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研究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 研究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、研究実施医療機関、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、当該医療機関及び当該医師について本研究の実施の適否を判定する。
- 4) △△PLは、選定結果及び要件確認書に基づく選定記録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、認定臨床研究審査委員会の審査終了後に、研究代表医師より下記の文書を入手し、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 審査結果に基づく研究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研究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 研究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、原則として研究実施医療機関、研究代表医師、△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、本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システムへの入力に依頼する。

- 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（統一様式B）」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。
- 3) モニタリング担当者は、上記2)にて入手した疾病等の発生に関する情報を速やかに研究依頼者に報告する。

## 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 各研究実施医療機関の投与1症例目における登録時データのEDCシステム入力後
- ② 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 研究対象者が署名した同意書
- ④ 研究実施地方に関する記録
- 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 研究対象者の背景情報
- ④ 有効性の評価に係る項目
- ⑤ 安全性の評価に係る項目

### 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研究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箇所が判明した場合には、研究責任（分相）医師に確認する。
- 3) モニタリング担当者は、確認の結果EDCシステムの入力内容に修正が必要となった場合には、研究責任（分相）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)  $\Delta\Delta PL$ 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、研究依頼者又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、研究実施監査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

$\Delta\Delta PL$ 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する。また、研究代表医師は報告内容を確認し、 $\Delta\Delta PL$ を通じて各研究責任医師及び $\Delta\Delta$ モニタリング担当者へ本研究の手順の遵守や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 $\Delta\Delta PL$ に報告する。
- 2)  $\Delta\Delta PL$ 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 $\Delta\Delta PL$ に提出する。
- 2)  $\Delta\Delta PL$ は、モニタリング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)  $\Delta\Delta PL$ 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)  $\Delta\Delta PL$ 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に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。
  - ① モニタリング担当者の氏名(同行者の氏名)
  - ② モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
  - ③ モニタリングの方法
  - ④ 実施場所(研究実施医療機関名およびSDV等を実施した場所)
  - ⑤ モニタリング実施対象者
  - ⑥ 提供及び入手した資料
  - ⑦ モニタリングの概要(重要な発見事項/事実、不適合及び不遵守、結論、詳しくは若しくは詳じられる予定の補遺、モニタリング担当者の見解)

## 9 記録の保管

$\Delta\Delta PL$ 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標準業務手順書(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。

$\Delta\Delta$ 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△△PL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、△△PL、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順書の改訂は、△△PL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1.0版	2018年12月21日	新規作成

以上

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△  
事業推進部

\_\_\_\_\_  
監

株式会社△△  
事業推進部長

\_\_\_\_\_  
印

貴院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： \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

以上

様式2

モニタリング報告書

研究の名称	[Redacted]		
担当者	印	20 / /	
実施日時	20 / / ( )	<input type="checkbox"/> 訪問	<input type="checkbox"/> その他 ( )
実施場所			
実施内容	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分擔医師 <input type="checkbox"/> 研究協力の者 <input type="checkbox"/> 臨床臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
実施回数	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		
備考	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	[Redacted]		
特記事項	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> [Redacted]		

※重要な発見事項/事実、逸脱及び不遵守、訴訟、請じられたおしくは請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。

監査手順書

[Redacted]

版数:1.0 版

作成日:2018 年 12 月 21 日

研究代表医師  
AB 大学病院 消化器内科 教授  
山田 太郎

研究代表医師 (署名): \_\_\_\_\_  
承認日: \_\_\_\_\_ 年 月 日

## 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「

（以下、「本研究」という）の監査義務に関し、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」という）、研究計画書及び本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、研究実施医療機関に対する監査義務を対象とする。

- 研究の名称：切除不能進行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相無作為化比較研究

- 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。

- 本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。
- 研究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）及び現地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）にて調査し、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。
- 被監査研究実施医療機関の研究責任医師に調査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

## 5 監査担当者の指名

- 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。
- △△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、「監査担当者指名書（様式1）」にて監査担当者を指名する。なお、監査担当者は、当該監査の対象となる本研究において、本研究の実施及びモニタリングに関与する者であってはならない。
  - 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
  - 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
  - 本研究に関する問題を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
  - 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

種な助言、勧告等ができること

- ⑥ 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、監査相当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上で、再度、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（様式2）」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 被監査研究実施医療機関

2) 研究代表医師は、本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研究実施医療機関の研究に係る手順書を入力（閲覧でも可）し、当該研究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、研究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）にて監査を実施する。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 本研究業務に関する委受託契約書
- ④ 研究実施医療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及び報告に関する記録
- 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、被監査研究実施医療機関の研究責任医師及び研究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、研究代表医師の承認を得る。

「監査報告書（様式3）」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 被監査研究実施医療機関名
  - 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。

#### 7.8 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、当該研究実施医療機関の研究責任医師及び研究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標準業務手順書（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。

##### 【改訂履歴】

版数	作成日	改訂理由
第1.0版	2018年12月21日	新規作成

以上



様式1

年 月 日

監査担当者指名書

株式会社△△  
代表取締役

(氏名)

下記の者を、

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

様式2

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	
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

様式3

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	_____
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	_____
監査の基礎文書	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

様式4

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	_____
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	_____
被験者 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









統一書式 1

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

西暦2016年 12月 21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 殿

研究責任医師

AB大学病院 消化器内科  
教授 山田 太郎

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

記

臨床研究 実施計画番号*	
臨床研究課題名	

研究分担医師の氏名、所属又は職名

氏名	所属部署又は職名
佐藤 二郎	消化器内科 准教授

\*臨床研究実施計画番号は JRCF 番号とし新規依頼時は記載しなくてよい。

注) 本書式は実施医療機関ごとに研究責任医師が作成し、研究責任医師が認定臨床研究審査委員会に提出する。多施設共同研究の場合、各施設が記載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に提出する。

統一書式 1

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

西暦2016年 12月 21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 殿

研究責任医師

CD病院 内科  
部長 鈴木 一郎

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

記

臨床研究 実施計画番号*	
臨床研究課題名	

研究分担医師の氏名、所属又は職名

氏名	所属部署又は職名
田中 五郎	内科

\*臨床研究実施計画番号は JRCF 番号とし新規依頼時は記載しなくてよい。

注) 本書式は実施医療機関ごとに研究責任医師が作成し、研究責任医師が認定臨床研究審査委員会に提出する。多施設共同研究の場合、各施設が記載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に提出する。