肝葉切除を伴わない胆道癌切除例を対象とした ゲムシタビン/シスプラチン（GC）併用療法と ゲムシタビン/S-1（GS）併用療法の 術後補助化学療法のランダム化第Ⅱ相試験 （KHBO1901）

Randomized Phase II study of adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus S-1 in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy

研究実施計画書

(UMIN000036449)

関西肝胆道オンコロジーグループ（KHBO）

第 1.4 版

研究代表医師
氏名　　柳本　泰明
所属　　神戸大学医学部附属病院　肝胆膵外科

〒650-0017　神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL ： 078-382-6302　FAX ： 078-382-6307

E-mail： yanagimh@med.kobe-u.ac.jp

研究事務局

関西肝胆道オンコロジーグループ

代表世話人　井岡　達也

〒541-8567　大阪市中央区大手前 3-1-69

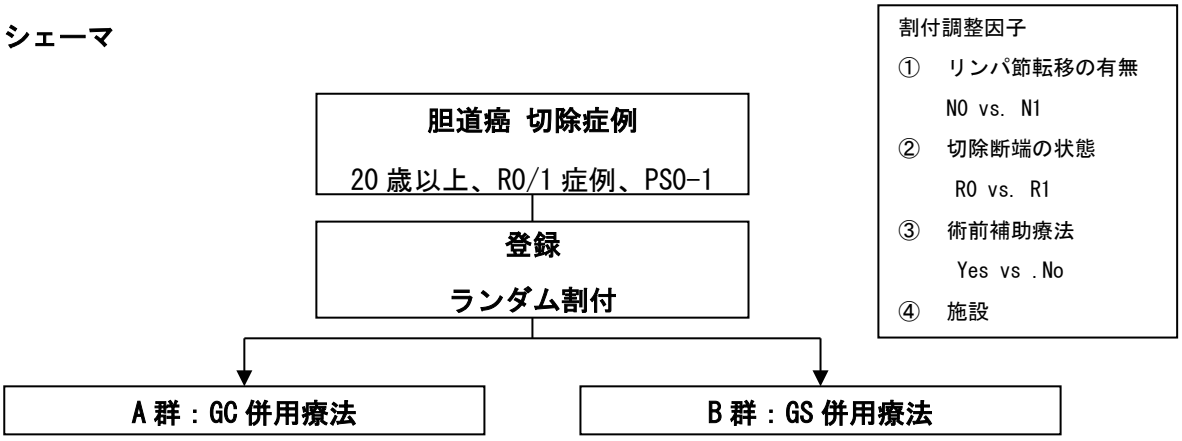
大阪国際がんセンター検診部内　多施設研究管理室

TEL;06-6945-1181(内線 6383)　FAX；06-6945-1389

計画書第 0.0 版作成　　2019 年 2 月 1 日
計画書第 1.0 版作成　　2019 年 2 月 24 日
計画書第 1.1 版作成　　2019 年 4 月 8 日
計画書第 1.2 版作成　　2019 年 6 月 14 日
計画書第 1.3 版作成　　2019 年 7 月 12 日
計画書第 1.4 版作成　　2019 年 8 月– 9 日

0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

肝葉切除を伴わない胆道癌切除術後の患者を対象として、補助化学療法としての GC 併用療法と GS 併用療法の有効性と安全性を検討し、より有望な治療を選択する。

主要評価項目：無再発生存期間（2 年無再発生存割合）

副次評価項目：全生存期間、治療完遂割合、各薬剤の Dose Intensity、有害事象発生割合、

リンパ節転移陽性例・陰性例の無再発生存期間・全生存期間、

R0 切除例・R1 切除例の無再発生存期間・全生存期間、

発生部位別の無再発生存期間・全生存期間

0.3 適格基準

1) 術後の病理診断が、UICC 病期分類（第 7 版）にて以下を満たす腺癌症例。
肝外胆管癌（肝門部）、肝外胆管癌（遠位部）、胆嚢癌、Vater 膨大部癌：T2-4、N0、M0 または T1-4、N1、M0、肝内胆管癌：T1-4、N0-1、M0
※がん種が重複している場合は、最も進行度が進んだがん種の病期で適格性を判定する。
2) R0 または R1 の胆道癌切除術がなされ、登録時点で明らかな再発のない症例（肝葉切除術例を除く）
3) 登録時年齢が 20 歳以上の症例
4) 登録時 Performance Status（ECOG）が 0 あるいは 1 の症例
5) 対象疾患に対して手術以外の治療（減黄のためのドレナージは除く）が行われていない症例
6) 主要臓器（骨髄、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、かつ少なくとも登録前 14 日以内の臨床検査値が以下の基準をすべて満たす症例。

①好中球数　　：1,500 /mm^3 以上

②血小板数　　：100,000 /mm^3 以上

③ALT および AST：150 U/L 以下

④総ビリルビン　：1.5 mg/dL 以下

⑤血清クレアチニン：1.2 mg/dL 以下

⑥クレアチニンクリアランス：*60 mL/min 以上

*Cockcroft-Gault 式による推定も可とするが、実測値がある場合は実測値を優先させる。

男性 Ccr=体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)

女性 Ccr=体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)×0.85

7) 経口摂取が可能な症例
8) 術後 3 週以降より 12 週以内に治療が開始できる症例
9) 本研究の参加に関して、患者本人から文書による同意が得られている症例

0.4 除外条件

1) 遠隔転移のある症例（ただし、CY 陽性例は該当しない）。
2) 肝葉切除を施行した症例。
3) 活動性の重複癌（同時性重複癌または無病期間が 3 年以内の異時性重複癌）を有する症例（ただし、内視鏡切除で根治した粘膜内癌を除く）。
4) 重篤な薬剤過敏症、薬物アレルギーの既往歴のある症例。
5) 重篤な合併症（間質性肺炎または肺線維症、心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など）を有する症例。
6) 活動性の感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する症例。
7) 妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。
   パートナーの妊娠を希望する男性。
8) 重度の精神障害がある症例。
9) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

0.5 治療

- A 群（GC 併用療法）：3 週を 1 コースとし、8 コース繰り返す。

  ゲムシタビン（GEM）1,000 mg/m^2 は、Day 1 および 8 に 100ml 以上の生理食塩水に溶解して 30 分で点滴静注する。

  シスプラチン（CDDP）25 mg/m^2 は、Day1 および 8 に 500ml 以上の生理食塩水に溶解して 1 時間で点滴静注する。

薬剤	薬剤量	使用法	治療日
			1　8　15　22
ゲムシタビン	1,000 mg/m^2	点滴（約 30 分）	↓（1 日目）　↓（8 日目）　↓（22 日目）
シスプラチン	25 mg/m^2	点滴（約 1 時間）	↓（1 日目）　↓（8 日目）　↓（22 日目）

- B 群（GS 併用療法）：3 週を 1 コースとし、8 コース繰り返す。

  ゲムシタビン（GEM）800 mg/m^2 は、Day 1 および 8 に 100ml 以上の生理食塩水に溶解して 30 分で点滴静注する。

  S-1（50 mg/m^2/日）は、 Day1 から Day14 まで 14 日間連日服用し、その後 7 日間休薬する。

  ただし、S-1 を Day1 朝食後に内服できない場合は、Day1 夕から Day15 朝 まで連日服用し、Day15 夕から 22 朝 まで休薬する。

薬剤	薬剤量	使用法	治療日
			1　8　15　22
ゲムシタビン	800 mg/m^2	点滴 (約 30 分)	↓　↓　↓ (1 日目)　(8 日目)　(22 日目)
S-1	50-75 mg/日 2～3 cap/日	飲み薬	←　→ (１～14 日目)

↓：点滴　　←→：服薬

0.6　予定登録数と研究期間

予定登録数：106 名

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後 2 年

総研究期間：5 年

ただし、1 年未満の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続きを不要とする。

0.7　問い合わせ先

適格基準、治療変更基準など、臨床的判断を要するもの：研究事務局（表紙）

登録手順、記録用紙（CRF）記入など：関西肝胆道オンコロジーグループ（KHBO）データセンター（表紙）

有害事象報告：関西肝胆道オンコロジーグループ（KHBO）データセンター（表紙）

目次

0. 概要 1
0.1. シェーマ 1
0.2. 目的 1
0.3. 適格基準 1
0.4. 除外基準 2
0.5. 治療 2
0.6. 予定登録数と研究期間 3
0.7. 問い合わせ先 3
1. 目的とエンドポイント 8
1.1. 目的 8
1.2. エンドポイント 8
2. 背景と治療計画の根拠 8
2.1. 背景 8
2.2. 試験実施の根拠 9
2.3. 予想される利益 11
2.4. 予想される危険と不利益 11
2.5. 本試験の意義 11
3. 試験計画 11
3.1. 試験デザイン 11
3.2. 割付法 11
4. 対　象 12
4.0. 対象 12
4.1. 選択基準 12
4.2. 除外基準 12
5. 症例の登録とデータの収集 13
5.1. 登録事務局 13
5.2. 症例登録の手順 13
5.2.1 症例登録および症例報告書提出の方法 13
5.3. 提出する書類の種類と提出期限 14
6. 治療方法 15
6.1. プロトコール治療、投与量及び投与スケジュール 15
6.2. コース開始時の投与基準（ Day1,8：A 群・B 群　共通） 16
6.3. 減量基準（A 群・B 群共通） 17
6.4. 減量に伴う用量レベル 18
7. プロトコール治療中止、終了基準、後治療 19
7.1. プロトコール治療終了の定義 19
7.2. プロトコール治療の中止基準 19
7.3. 後治療 19
8. 支持療法・併用療法 19
8.1. 許容される併用療法 19
8.2. 許容されない併用療法 22
8.3. 推奨される支持療法 22
9. 検査項目・検査スケジュール 23
9.1. 登録前調査項目 23
9.2. 治療期間中の検査項目 24
9.3. 治療中止・完了後の評価項目 24
9.4. 再発が疑われた場合の検査項目 24
9.5. 検査スケジュール 24
10. 研究参加による利益、有害事象および安全性確保 25
10.1. 研究参加による被験者の利益 25

10.2. 被験者の安全性を確保するための基本的事項.....25
10.3. 疾病等（有害事象）の報告.....25
10.3.1 有害事象の定義.....25
10.4.施設研究責任医師の報告義務と報告手順.....26
10.4.1 緊急報告.....26
10.4.2 実施医療機関の管理者に対する報告.....27
10.5. 研究代表医師/研究事務局の責務.....27
10.5.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性有無の判断.....27
10.5.2. 効果・安全性評価委員会、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告.....28
10.5.3. 施設の研究者への通知.....29
10.5.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討.....29
10.5.5. 参加施設の施設研究責任医師の対応.....29
10.5.6. 効果・安全性評価委員会での検討.....29
10.6. 予想される副作用および薬物相互作用.....30
11. 定期モニタリングと監査.....30
11.1. 定期モニタリング.....30
11.1.1.モニタリングの項目.....30
11.2. プロトコール逸脱・違反.....31
11.3. 施設訪問監査.....31
11.3.1.監査の項目.....31
11.3.2.不適合の管理.....32
12. エンドポイントの評価.....32
12.1. 主要評価項目の評価.....32
12.2. 副次評価項目の評価.....32
13. 統計学的事項.....33
13.1. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....33
13.2. 安全性と有効性の副次評価項目の解析.....34
13.2.1.解析対象集団.....34
13.3. 探索的解析.....35
13.4. 試験の早期中止・終了.....35
13.4.1. 試験の早期中止.....35
13.4.2. 試験早期中止後の手続き.....35
13.4.3. 試験の終了.....36
14. 薬剤情報.....36
14.1. Gemcitabine (GEM).....36
14.2. シスプラチン.....37
14.3. S-1.....39
15. 倫理的事項.....41
15.1 遵守すべき諸規則.....41
15.2 被験者への説明と同意.....41
15.3 被験者の人権保護.....41
15.4 プロトコールの遵守.....41
15.5 研究責任医師、実施医療機関の要件.....41
15.5.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件.....41
15.5.2. 要件の確認手順.....42
15.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出.....42
15.6.1 新規申請時の手続き.....42
15.6.2 試験開始後に研究計画に変更が生じる場合の手続き.....43
15.6.3 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）.....45
15.7. 効果・安全性評価委員会.....45

15.8. プロトコールの内容変更について..... 45
15.8.1.プロトコールの変更内容区分. 45
15.9 記録の修正・保存について..... ... .46
15.9.1 記録用紙の修正について.....46
15.9.2. 記録の保存..... 46
16. 本試験に関わる利益相反（COI）について..... ... .47
16.1 本試験に関わる COI 管理について..... 47
16.2 KHBO 各種委員会、KHBO データセンター/研究事務局スタッフの COI について..... ...49
16.3. 知的財産について.....49
17. 研究成果の発表方法..... 49
18. 試験の費用負担.....50
18.1. 試験治療に関する費用.....50
18.2. 健康被害に対する補償.....50
19. 研究組織.....50
19.1. 研究組織.....50
19.2. データセンターおよび研究事務局.....50
19.3. 統計解析責任者.... 50
19.4. 効果安全性評価委員..... 50
19.5 監査委員会.... 51
19.6 利益相反（COI）管理委員会..... 51
22. 参考文献..... 52
21. 付表..... 55
21.1. 付表-1 ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)..... 55
21.2. 付表-2 共用基準値（臨床検査値）およびグレード判定運用基準. 60

1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

肝葉切除を伴わない胆道癌切除術後の患者を対象として、補助化学療法としての GC 併用療法と GS 併用療法の有効性と安全性を検討し、より有望な治療を選択する。

1.2. エンドポイント

主要評価項目：無再発生存期間（2 年無再発生存割合）

副次評価項目：全生存期間、治療完遂割合、各薬剤の Dose Intensity、有害事象発生割合、
リンパ節転移陽性例・陰性例の無再発生存期間・全生存期間、
R0 切除例・R1 切除例の無再発生存期間・全生存期間、
発生部位別の無再発生存期間・全生存期間

2.背景と治療計画の根拠

2.1.背景

胆道癌は、日本や南米においては他国と比較して罹患率が高いことが知られている。また本邦における胆道癌の現状は、2014 年の年間死亡者数が 18117 人と肝癌に次いで 6 位であり[1)]、今後も増加することが予想される悪性新生物である。その一方で、胆道癌の治療法に関しては、切除術以外に根治が期待できる治療法がなく、術後の 5 年生存率は胆管癌で 33.1%、胆嚢癌で 41.6%、乳頭部癌で 52.8%と報告されており予後不良である[2)]。この原因として、画像診断の進歩した現在でも、多くの患者は進行癌の状態で診断されること、発生部位が肝、膵、十二指腸などの重要臓器あるいは門脈・肝動脈などの主要血管に近接するといった解剖学的特性から切除不能となる例が多いこと、また、治癒切除術が行われた患者においても、再発率が高いことがあげられる。このような切除不能の進行例や術後再発例は、全身化学療法の適応となるが、現在のところ、治癒が期待できる化学療法はなく、様々な臨床試験が実施され、治療成績の向上がはかられている[4)-34)]。

これまで、切除不能胆道癌に対する臨床研究では、膵臓癌と胆道癌は組織学的に類似していることから[3,4)]膵癌に対する治療法が参考にされ、進行膵癌の標準治療法として世界で広く使用されているゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビン）単独療法が行われてきたが、ゲムシタビンの有効性を更に高めることを目的として、ゲムシタビンを基本薬剤とした併用療法が検討された。ゲムシタビンは、*in vivo* 及び *in vitro* において、シスプラチンと併用することにより相乗効果を示すこと[22)]が示されており、胆道癌に対するゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法（以下、GC 併用療法）が検討された。英国の研究グループにより、局所進行及び遠隔転移胆道癌を対象としたゲムシタビン単独療法と GC 併用療法との無作為化第 II 相試験（ABC-01 試験）に引き続き無作為化第 III 相試験（ABC-02 試験）が実施された。ABC-01 試験は、2002 年 2 月～2004 年 6 月に 86 例が登録され、次いで ABC-02 試験に引き継がれ、ゲムシタビン単独療法群に 206 例、GC 併用療法群に 204 例が割り付けられた。その結果、生存期間中央値において、ゲムシタビン単独療法群が 8.1 カ月で GC 併用療法群が 11.7 カ月という結果が報告され、GC 併用療法が有意に生存期間が長く切除不能胆道癌の標準治療となった[23)]。最近本邦において、切除不能進行胆道癌を対象に、GC 併用療法とゲムシタビンと S-1 併用療法（以下、GS 併用療法）を比較する第Ⅲ相試験の結果が公表され GC 療法に対する GS 療法の非劣勢が示された[24)]。GC 併用療法とゲムシタビンと S-1 とシスプラチンの 3 剤併用療法（以下、GCS 療法）を比較する第Ⅲ相試験が行われ GC 療法に対する GCS 療法の優越性が示された[25)]。

術後補助化学療法に関しては、現在までに、英国で実施された第Ⅲ相試験にて全登録例解析では優越性を示すことはできなかったが、プロトコール実施解析において術後カペシタビン単独療法の優越性が示され[26)]欧州における標準治療となっている。しかしながら本邦ではカペシタビンは胆道癌への承認はされておらず、また日本人における術後補助化学療法としての有用性についての検討はされていない。日本人に

おける胆道癌術後補助化学療法における化学療法の有用性は完全には示されていないが、実地医療においては何らかの術後補助療法が施行されており[27]、胆道癌術後療法に関するメタ解析においても、臨床試験として術後補助療法を行うことが推奨されている[28]。

2.2.試験実施の根拠

胆道癌に対する術後補助化学療法に関しては、国内外を含めてエビデンスに乏しい。前向きな大規模比較試験は、Takada らが報告した第Ⅲ相試験[29]と乳頭部癌を中心に行われた第Ⅲ試験である ESPAC-3[30]がある。Takada らの報告では、胆道癌の他に膵癌も登録されており、術後補助療法としてマイトマイシンと 5-FU を投与することの優越性を手術単独療法と比較している。発生部位別に 5 年生存率を解析した結果、胆嚢癌のみで補助療法施行群が統計学的に有意に改善する結果となった。しかし、ITT 解析による生存期間中央値やその他の部位では術後補助療法の有効性を示せず、術後化学療法群と手術単独群の割付調整因子が癌の部位と施設のみであった事が結果の解釈を難しくしている（Table1）。ESPAC-3 では、十二指腸乳頭部癌と乳頭部周囲の癌の術後に、5-FU+フォリン酸またはゲムシタビンによる術後補助療法と手術単独を比較しており、主たる解析である全生存期間では術後補助療法の有効性を示せなかったが（hazard ratio 0.86; 95% CI, 0.66-1.11）、予後因子（年齢、部位、組織学的分化度、リンパ節転移）を調節した多重回帰分析において、補助化学療法の有効性が示唆された（hazard ratio 0.75; 95% CI, 0.57-0.98）（Table2）。

最近では、国内外で広く手術単独療法と補助化学療法を比較した第Ⅲ相試験が行われており、日本ではゲムシタビン単独療法(BCAT 試験)[31]や S-1 単独療法(ASCOT 試験)[32]を用いた比較が行われている。術後のゲムシタビン単独療法は手術単独療法と比べ優越性を示せず、S-1 単独療法の結果が待たれるところである。英国では手術単独に対し、カペシタビン単剤療法を比較した第Ⅲ相試験(BILCAP 試験)が行われ、全登録患者での優越性は示せなかったものの、プロトコール実施解析においてカペシタビンの優越性が示された。この結果より欧州においてはカペシタビンが術後補助化学療法としての標準治療となっている。その他にもゲムシタビンとオキサリプラチン併用療法（France）やゲムシタビンとシスプラチン併用療法（Germany）が比較検討されている。今後の胆道癌術後補助療法の治療開発を考えると、単剤での治療と 2 剤併用療法を比較する第Ⅲ相試験が行われる可能性が高く、2 剤併用療法の有力な候補を探索することは重要な課題である。

我々は、本試験の前に行った KHBO1004 試験と KHBO1202 試験において、胆道癌術後患者に対する補助化学療法としての GC 併用療法と GS 併用療法の安全性をそれぞれ検討した。

KHBO1004 試験[33]は、肝葉切除を伴わない胆道癌切除症例に対する術後補助化学療法としての GC 併用療法の最大耐用量と推奨用量を決定し、安全性も観察するための第 I 相試験として行われた。対象は、組織学的に UICC-Stage IB 以上の胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）で、R0 または R1 切除（肝葉切除術例を除く）を施行しえた症例とした。局所進行及び遠隔転移胆道癌に対する標準用量の GC 併用療法（ゲムシタビン 1000mg/m^2、シスプラチン 25mg/m^2、ともに Day1 と Day8 投与. 3 週毎）を開始レベルとした。用量制限毒性(DLT)は、投与開始後 6 週間の Grade4 の白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症または Grade 3 以上の非血液毒性等とし、忍容性があれば 6 か月間の術後補助療法を行った。最終的に、全 18 例に開始容量で治療を行い、1 例に DLT（Grade 4 の好中球減少）を認めるのみであり、DLT を除く主な Grade3 または 4 の有害事象は好中球減少(56%)と白血球減少(33%)であり、Grade 3 以上の非血液毒性はみられなかった。以上より、肝葉切除を伴わない胆道癌切除後の補助療法として、GC 療法は局所進行及び遠隔転移胆道癌に対する標準用量が投与可能であり、推奨用量と決定した。

また、KHBO1202 試験[33]は、肝葉切除を伴わない胆道癌切除症例に対する術後補助化学療法として、GS 併用療法の安全性を検討することを目的に、最大耐用量と推奨用量を決定するための第 I 相試験として行われた。上記 KHBO1004 試験と同様の患者を対象に、GS 併用療法（ゲムシタビン 1000mg/m^2、Day1 と Day8 投与。S-1 65mg/m^2、Day1 タ-15 朝まで連日内服. 3 週毎）を開始レベルとした。用量制限毒性(DLT)は、投与開始後 6 週間の Grade4 の白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症または Grade 3 以上の非血液毒性等とし、忍容性があれば 6 か月間の術後補助療法を行った。最終的に、開始レベルに 7 例登録し 3 例に DLT（Grade 4 の好中球減少が 2 例、消化管出血が 1 例）が生じた。-1 ﾚﾍﾞﾙには 12 例登録し 6 例に DLT（Grade 4 の好中球減少が 4 例、Day8 のゲムジタビン 2 回連続中止が 1 例、S-1 不耐が 1 例）がみられ、-2 ﾚﾍﾞﾙに 12 例登録し 2 例に DLT（Grade 4 の好中球減少が 1 例、Day8 のゲムジタビン 2 回連続中止が 1 例）がみられたことから、-2 ﾚﾍﾞﾙを推奨用量と決定した[34]。

前述のとおり、欧州では胆道癌術後患者に対する補助療法はカペシタビンが標準治療となっているが、本邦ではカペシタビンは胆道癌への承認はされておらず、また日本人における術後補助化学療法としての有用性についての検討はされていない。これらのことからも局所進行及び遠隔転移を有する胆道癌の標準治療である GC 療法と JCOG1113 で GC 療法に対する非劣勢が示された GS 療法による補助化学療法を前向きに比較検討する意義は大きいと考え、本試験を計画した。

Table1) Takada らの第Ⅲ相試験結果

Primary site	Curability	n	5 年生存率(%)		*P* value (log-rank test)
			MF	手術単独	
胆管癌（不適格例 21 例）	全例	118	26.7(n=58)	24.1(n=60)	NS
	治癒切除	72	41.0	28.3	0.4816
	非治癒切除	46	8.3	15.9	0.3034
胆嚢癌（不適格例 28 例）	全例	112	26.0(n=69)	14.4(n=43)	**0.0367 （ITT 解析では、全生存期間中央値が 16.4 ヶ月 vs. 14.1 ヶ月で *P*=0.2819)**
	治癒切除	51	46.4	30.9	0.1517
	非治癒切除	61	8.9	0	0.0226
乳頭部癌（不適格例 8 例）	全例	48	28.1(n=24)	34.3(n=24)	NS
	治癒切除	41	32.1	38.8	0.4953
	非治癒切除	7	0	0	0.1513

Primary site	Curability	n	5 年無再発生存率(%)		*P* value (log-rank test)
			MF	手術単独	
胆管癌	全例	118	20.7(n=58)	15.0(n=60)	0.8892
	治癒切除	72	32.4	15.8	0.2872
	非治癒切除	46	4.2	9.1	0.2695
胆嚢癌	全例	112	20.3(n=69)	11.6(n=43)	**0.0210 （ITT 解析では、無再発生存期間中央値が 11.9 ヶ月 vs. 12.3 ヶ月で *P*=0.2994)**
	治癒切除	51	35.5	25.0	0.1179
	非治癒切除	61	7.9	0.0	0.0254
乳頭部癌	全例	48	25.0(n=24)	20.8(n=24)	0.9004
	治癒切除	41	28.6	25.0	0.8672
	非治癒切除	7	0.0	0.0	0.6787

Table2) ESPAC-3 の第Ⅲ相試験結果

Primary site	n	全生存期間 （月） (95% CI)			Hazard ratio(95% CI)
		A:手術単独 (n=144)	B:5-FU+ﾌｫﾘﾝ酸 (n=143)	C:ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ (n=141)	
全部位	428	35.2 (27.2-43.0)	43.1 (34.0-56.0)		**0.86(0.66-1.11), P=0.25 (Adjusted HR=0.75(0.57-0.98))**
			38.9 (24.6-56.0)	45.7 (36.5-∞)	B vs.A, HR=0.95(0.71-1.28) C vs.A, HR=0.77(0.57-1.05) **C vs.A,Adjusted HR=0.70(0.51-0.97)**
乳頭部癌	297	40.6(n=105) (30.6-61.4)	57.8(n=100) (32.8-84.0)	70.8(n=92) (45.3-∞)	
膵内胆管癌	96	27.2(n=31) (15.4-31.9)	18.3(n=31) (12.9-28.7)	19.5(n=34) (16.2-36.1)	
その他	35	28.7(n=8)	22.4(n=12)	評価不能(n=15)	

Primary site	n	無再発生存期間 （月） (95% CI)			Hazard ratio(95% CI)
		A:手術単独 (n=144)	B:5-FU+ﾌｫﾘﾝ酸 (n=143)	C:ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ (n=141)	
全部位	428	19.5 (14.2-30.3)	23.0 (17.0-51.9)	29.1 (19.5-45.4)	B vs.A, HR=0.69(0.51-0.95) C vs.A, HR=0.68(0.50-0.95)

2.3.予想される利益

進行胆道癌の標準治療として認められているゲムシタビンとシスプラチンまたはゲムシタビンと S-1 の併用療法を術後補助療法として行うことで、いずれの治療が再発率低下や生存期間延長のベネフィットがあるかを評価し、ASCOT 試験の勝者との第Ⅲ相試験の候補を決定することが期待される。

2.4.予想される危険と不利益

本試験では対象となる肝葉切除を伴わない胆道癌切除例に対する補助化学療法の安全性は示唆されているものの当該補助化学療法を受けることにより重篤な有害事象が発現する可能性がある。本試験に参加することによる危険と不利益の詳細については 2.2 に述べたリスクが挙げられる（下記表参照のこと）。有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「患者選択基準」、「治療変更基準」、「併用療法･支持療法」等が慎重に検討されている。有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターしているが、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には不利益を被る可能性がある。そのため、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には、有害事象と試験治療の因果関係について慎重に検討・審査され、必要な対策を講じる。

分類	研究名（症例数）	KHBO-1004 研究（18 例）	KHBO-1202 研究（12 例）
	補助化学療法 Grade 3-4（%）	GC 療法 Grade 3-4（%）	GS 療法 Grade 3-4（%）
血液	白血球減少 好中球減少 ヘモグロビン減少 血小板減少	33% 56% 0% 6%	33% 66% 8% 0%
消化器	食欲不振 悪心 下痢	0% 0% 0%	8% 0% 0%
その他	疲労	0%	0%
出典		CCP 2014,73:1295-301	CCP 2018,81:461-468

2.5.本試験の意義

本試験で使用するゲムシタビン、シスプラチン、S-1 は日本国内において、胆道癌に対しての保険適応となっている薬剤である。胆道癌切除後の術後補助化学療法は未だ確立されておらず、今回、肝葉切除を伴わない胆道癌切除後患者に対しての術後補助化学療法として、ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法（GC 療法）と、ゲムシタビンと S-1 の併用療法（GS 療法）の有効性および安全性を比較検討する。より優れた胆道癌切除後の術後補助化学療法の確立を目的とした本試験の意義は大きいと考えられる。

3. 試験計画

3.1.試験デザイン

- ランダム化比較第Ⅱ相試験

3.2.割付法

- A 群と B 群の治療法の選択については、事務局での割付とする。
- 割付はブロックランダム化法により実施する。
- 割付調整因子は、①リンパ節転移の有無[N0 vs. N1]、②切除断端の状態[R0 vs. R1]、③術前補助療法の有無[Yes vs. No]、④施設とする。

4. 対　象

4.0 対象　肝葉切除を伴わない胆道癌切除症例

4.1.選択基準

[1] 術後の病理診断が、UICC 病期分類（第 7 版）にて以下を満たす腺癌症例。
肝外胆管癌（肝門部）、肝外胆管癌（遠位部）、胆嚢癌、Vater 膨大部癌：T2-4、N0、M0 または T1-4、N1、M0、肝内胆管癌：T1-4、N0-1、M0
※がん種が重複している場合は、最も進行度が進んだがん種の病期で適格性を判定する。
[2]R0 または R1 の胆道癌切除術がなされ登録時点で明らかな再発のない症例（肝葉切除術例を除く）。
[3]登録時年齢が 20 歳以上の症例。
[4]登録時 PS（ECOG）が 0 あるいは 1 の症例。
[5]対象疾患に対して手術以外の治療（減黄のためのドレナージは除く）が行われていない症例。
[6]主要臓器（骨髄、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、かつ少なくとも登録前 14 日以内の臨床検査値が以下の基準をすべて満たす症例。

①好中球数　　：1,500 /mm^3 以上

②血小板数　　：100,000 /mm^3 以上

③ALT および AST：150 U/L 以下

④総ビリルビン　：1.5 mg/dL 以下

⑤血清クレアチニン：1.2 mg/dL 以下

⑥クレアチニンクリアランス：*60 mL/min 以上

*Cockcroft-Gault 式による推定も可とするが、実測値がある場合は実測値を優先させる。

男性 Ccr=体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)

女性 Ccr=体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)×0.85

[7] 経口摂取が可能な症例。
[8] 術後 3 週以降より 12 週以内に試験治療が開始できる症例。
[9] 本研究の参加に関して、患者本人から文書による同意が得られている症例。

4.2.除外基準

１）遠隔転移のある症例（ただし、CY 陽性例は該当しない）。

２）肝葉切除を施行した症例。

３）活動性の重複癌（同時性重複癌または無病期間が 3 年以内の異時性重複癌）を有する症例（ただし、内視鏡切除で根治した粘膜内癌を除く）。

４）重篤な薬剤過敏症、薬物アレルギーの既往歴のある症例。

５）重篤な合併症（間質性肺炎または肺線維症、心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など）を有する症例。

６）活動性の感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する症例。

７）妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナー

の妊娠を希望する男性。

８）重度の精神障害がある症例。

９）その他、医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した症例。

5. 症例の登録とデータの収集

症例登録は、KHBO データセンターにおける中央登録方式とする。本試験での被験者の登録は、原則として web 登録システムを用いた登録とする。しかし、Web 登録が施設の環境により不可の場合、FAX による登録も可とし、下記手順にて登録を行う。

5.1 登録事務局

登録先　関西肝胆道オンコロジーグループ（KHBO）データセンター

大阪国際がんセンター　検診部内　多施設研究管理室〒541-8567　大阪市中央区大手前 3-1-69

TEL 06-6945-1181(内線 6383)

FAX 06-6945-1389

受付時間　月～金　09:00-17:00

5.2 症例登録の手順

- 試験担当医師は、対象症例が適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、必要事項を「登録連絡票」に入力の上、登録事務局に FAX 等で送信する。
- 登録事務局は、登録適格性を判断して症例登録を完了させる。症例登録後、登録番号・薬剤投与量を「登録通知票」に入力の上、当該施設に FAX 等で連絡する。
- 試験担当医師は、登録完了後 14 日以内に治療を開始することが望ましい。
- 「登録日」は、登録事務局より登録通知票が連絡された日と定義する。

5.2.1 症例登録および症例報告書提出の方法

本試験での被験者の登録は、原則として web 登録システム（UMIN 医学研究支援システム；INDICE）を用いた登録とする。しかし、INDICE 登録が施設の環境により不可の場合、FAX による登録も可とし、下記手順にて登録を行う。

5.2.1.1 Web 登録および Web 入力

１）ID とパスワードの事前入手

症例の登録を行うためには、web 登録システム（INDICE）にログインするための ID とパスワードが必要である。登録を行おうとする研究責任医師、分担医師、コーディネーターは認定臨床研究審査委員会の承認および各医療機関の管理者承認後、被験者登録に先立ち、KHBO データセンターへ個人の ID とパスワードを申請し、後日入手する。

２）Web 登録（INDICE）および INDICE CRF 入力手順

Web 登録（INDICE）は 24 時間可能であり、下記の手順で登録および CRF 入力を行う。

①研究責任医師または分担医師は、試験実施計画書に定められた基準に合致しており適格と判断

した被験者について、文書による同意を取得する。

②研究責任医師または分担医師は、インターネット経由で本試験の下記 URL の web 登録システム（INDICE）にアクセスする。登録システムの指示に従って必要な被験者情報を入力し、適格基準および除外基準の確認後、被験者を登録する。

③研究責任医師または分担医師は、登録結果として、適格性判定および割付結果を入手する。

④適格と判定された場合、研究責任医師／分担医師はプロトコール治療を登録日より４週間以内に開始する。なお、「登録日」は、登録結果（症例番号）が得られた日とする。万一、不適格と判定された場合は登録とはみなさない。

⑤CRF データ入力手順は下記 URL の INDICE CRF 入力システムへアクセスの上、、データ入力を行う。

・Web 登録 ＆ EDC データ入力（INDICE）

24 時間登録可能（土・日・祝祭日も可）

https://c.umin.ac.jp/idc/list

・登録・EDC ヘルプデスク　（KHBO データセンター）

※お電話の際は **KHBO1901 研究**の件とお伝え下さい。

・業務時間：月～金曜日　9:00～17:00

（土・日・祝日及び 12 月 29 日～1 月 4 日は除く）

・TEL：06-6945-1181（内線 6383）　・ FAX: 06-6945-1389

・患者選択基準に関する問い合わせ先

神戸大学医学部附属病院　肝胆膵外科　柳本　泰明

〒650-0017　神戸市中央区楠町 7-5-2

TEL ： 078-382-6302　FAX ： 078-382-6307

E-mail： yanagimh@med.kobe-u.ac.jp

5.3. 提出する書類の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙（CRF）とその提出期限は以下の通り。

1）各医療機関における管理者の許可書；承認後コピーを KHBO データセンターに FAX する。

2）症例登録票：登録時、Web 登録する。適格性確認票および登録連絡書を印刷し、原本としてカルテに保存する。

3）患者背景報告書：症例登録後 4 週以内に Web 入力する。

4）治療経過報告書（投薬状況報告用紙、臨床データ報告用紙、検査結果、有害事象報告用紙、Grade 3 以上の非血液毒性の詳細）：治療開始後 12 週ごとに治療終了まで。4 週間以内に INDICE に Web 入力する。

5）試験治療終了報告用紙：試験治療終了（中止）後 4 週以内に Web 入力する。

6）追跡調査報告用紙：追跡調査依頼から 4 週以内に Web 入力する。追跡調査依頼は試験治療開始後、1 年ごとに行う。

7) 報告義務のある有害事象：報告すべき有害事象発生から、緊急報告の一次報告書は 72 時間以内、（二次報告書は 7 日以内に KHBO データセンターへ FAX する。

種類	提出期限
症例登録票	本試験の対象症例決定次第 Web 登録
患者背景報告書	症例登録後 4 週以内に Web 入力
治療経過報告書	試験治療 12 週ごと治療終了まで。4 週以内に Web 入力
試験治療終了報告書	試験治療終了（中止）後 4 週以内に Web 入力
追跡調査報告用紙	追跡調査依頼から 4 週以内に Web 入力
緊急報告書一次報告 二次報告 追加報告	報告すべき有害事象発生から 72 時間以内に FAX 報告すべき有害事象発生から 7 日以内に FAX 随時
その他医学的に重要な状態	初回；報告すべき有害事象発生から 10 日以内に郵送または FAX 追加；随時

問い合わせ先

1) 選択基準、治療変更基準、臨床的判断を要するもの　→　研究事務局、研究代表医師

2) 登録手順、症例記録用紙（CRF）入力方法など　→　KHBO データセンター

3) 重篤な有害事象報告　→　KHBO データセンター

6. 治療方法

6.1 プロトコール治療、投与量及び投与スケジュール

登録完了し、術後 3 週以降より 12 週以内に 1 コース目のプロトコール治療を開始する。

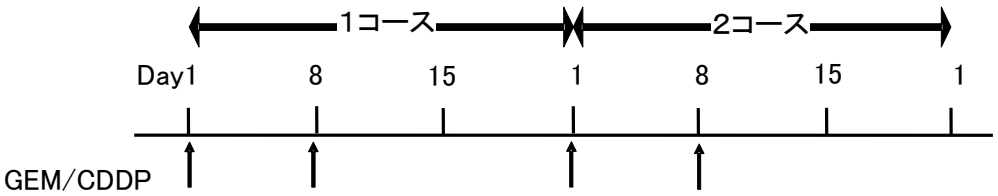
プロトコール治療中、患者都合や祝祭日などのために GEM 投与が困難となる場合には、投与予定日の前後(-2 日～＋3日)にずらして投与を行ってよい(両群)。ただし、Day8 の GEM または CDDP が毒性ではなく患者の都合や祝日などで延期された場合は、原則として day15 までに投与する。その場合、次コース開始まで、最終投与日より 14 日間以上の休薬期間をあける。一方で、同一コース内投与開始基準を満たさない場合(両群)は Day8 の GEM または CDDP 投与をスキップないしは GS 群では S-1 を休薬し、14 日間以上の休薬期間をあけたうえで、次コースを開始することも許容する。

また、GEM /S-1 併用療法群(GS 群)および GEM/CDDP 併用療法群(GC 群)ともプロトコール治療中止後の治療は、規定しない。

- **A 群（GC 併用療法）**：3 週を 1 コースとし、8 コース繰り返す。

  ゲムシタビン（GEM）1,000 mg/m² は、Day 1 および 8 に 100ml 以上の生理食塩水に溶解して 30 分で点滴静注する。

シスプラチン（CDDP）25 mg/m² は、Day1 および 8 に 500ml 以上の生理食塩水に溶解して 1 時間で点滴静注する。

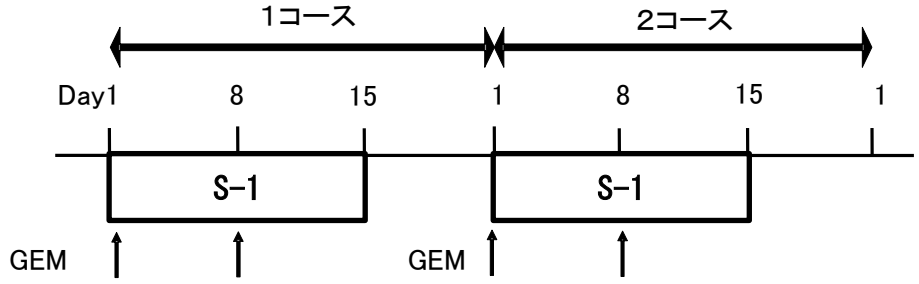


- **B 群（GS 併用療法）**：3 週を 1 コースとし、8 コース繰り返す。

  ゲムシタビン（GEM）800 mg/m² は、Day 1 および 8 に 100ml 以上の生理食塩水に溶解して 30 分で点滴静注する。

  S-1（50 mg/m²/日）は、 Day1 から Day14 まで 14 日間連日服用し、その後 7 日間休薬する。

  ただし、S-1 を Day1 朝食後に内服できない場合は、Day1 夕から Day15 朝 まで連日服用し、Day15 夕から 22 朝 まで休薬する。



体表面積	S-1 投与量	投与分割表	
		朝食後	夕食後
1.25 m² 未満	50 mg/日	25 mg	25mg
1.25 m²～1.5 m² 未満	60 mg/日	40 mg	20 mg
1.5 m² 以上	75 mg/日	50 mg	25 mg

6.2.プロトコール治療施行時の投与基準（ Day1,8：A 群・B 群　共通）

- 各コース開始前日又は当日（投与前）[注)]の直近の検査値において、以下のいずれかの基準を満たさない場合は、投与を延期する。
- 以下のすべての基準を満たす場合でも、研究責任医師又は試験分担医師が必要と判断したときには、コース開始を延期することができる。
- コース開始が延期された場合は、延期された開始日をそのコースの 1 日目(Day1)とし、以降のスケジュールはこれに従う。
- 投与を延期した場合は、その理由を症例報告書に記録する。
  注）1 コース開始前に限り投与開始前 2 週間以内の直近の検査値がコース開始基準を満たしていれば、投与可能とする。
- 各コースにおいて投与基準を満たしていない場合、GEM、CDDP または S-1 の投与を休止する（コ

ース治療終了）。なお、次コース開始までを 1 コースとみなす。
以下の投与基準を満たしている場合でも、研究責任医師又は試験分担医師が必要と判断したときは、休薬することができる。

項目	投与基準
好中球数	1,000 /mm^3 以上
血小板数	70,000 /mm^3 以上
AST, ALT	150 U/L 以下
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2 mg/dL 以下
その他非血液学的項目	GEM または CDDP の各コースの day1 または、day8 おける薬剤投与時は原則 Grade 1 以下（担当医の判断に委ねる） ただし、S-1 の各コースの day1 は原則 Grade 1 以下、コース中は原則 Grade 2 以下（担当医の判断に委ねる）

Grade は CTCAE ver.4 に準じる

6.3 減量基準（A 群・B 群共通）

- 試験治療との因果関係が否定できない下記の有害事象が発現した場合は、次回投与より投与量を 1 レベル減量する。ただし、2 つ以上の項目に該当しても減量は 1 段階とする。
- 「有害事象により、2 コース続けて day8 の投与をスキップした場合」次回投与より投与量を 1 レベル減量する。
- 「有害事象により、前コースの最終投与より 14 日以内（同一曜日は許容する）に次コースが開始できなかった場合」、次回投与より投与量を 1 レベル減量する。
- 減量は 2 回までとする。
- レベル-2 に減量後に再び減量基準に該当した場合はプロトコール治療を中止する。
- 減量後の増量（減量前に戻すこと）は許容しない。
- 減量基準以外の有害事象に関しても、担当医が患者の安全性確保のために減量が必要と判断した場合は、減量することを許容する。（例えば、Grade3 の好中球減少で、次コース開始が複数回延期になった場合や投与期間に 10%以上の体重の増減があった場合など）

＊なお、有害事象の対応として減量基準にそった減量は可とするが、治療の投与スケジュール変更は避けること(投与スケジュール変更の場合は逸脱とする)。

減量基準（Grade は CTCAE ver.4 に準じる）
Grade 4 以上の白血球減少、好中球減少が発現した場合 Grade 3 以上の血小板減少が発現した場合
Grade 3 以上の好中球減少を伴う 38℃以上の発熱が発現した場合
血清クレアチン 1.5 mg/dL 以上になり、休薬後 1.2mg/dL 以下へ回復した場合
Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合 （食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、脱毛、臨床的に重要ではない電解質異常を除く）
2 コース目以降で、有害事象によりコース開始予定日より 14 日間延期しても投与ができない場合
担当医が患者の安全性確保のために減量が必要と判断した場合

6.4 減量に伴う用量レベル

- A 群（GC 療法）

用量レベル	薬剤　投与量	投与日	1 コースの期間
レベル 0（開始用量）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　1,000 mg/m^2 ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ　25 mg/m^2	Day 1, 8	3 週
レベル-1（ﾏｲﾅｽ 1）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　800 mg/m^2 ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ　25 mg/m^2	Day 1, 8	3 週
レベル-2（ﾏｲﾅｽ 2）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　600 mg/m^2 ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ　25 mg/m^2	Day 1, 8	3 週

- B 群（GS 併用療法）

ゲムシタビン

用量レベル	薬剤　投与量	投与日	1 コースの期間
レベル 0（開始用量）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　800mg/m^2	Day 1, 8	3 週
レベル-1（ﾏｲﾅｽ 1）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　700mg/m^2	Day 1, 8	3 週
レベル-2（ﾏｲﾅｽ 2）	ｹﾞﾑｼﾀﾋﾞﾝ　600mg/m^2	Day 1, 8	3 週

S-1

用量ﾚﾍﾞﾙ	体表面積	S-1 投与量	投与分割表	
			朝食後	夕食後
レベル 0（開始用量）	1.25 m^2 未満	50mg/日	25mg	25mg
	1.25 m^2～1.5 m^2 未満	60mg/日	40mg	20mg
	1.5 m^2 以上	75mg/日	50mg	25mg
レベル－１（ﾏｲﾅｽ１）	1.25 m^2 未満	40mg/日	20mg	20mg
	1.25 m^2～1.5 m^2 未満	50mg/日	25mg	25mg
	1.5 m^2 以上	60mg/日	40mg	20mg
レベル－２（ﾏｲﾅｽ２）	1.25 m^2 未満	25mg/日	25mg	0mg
	1.25 m^2～1.5 m^2 未満	40mg/日	20mg	20mg
	1.5 m^2 以上	50mg/日	25mg	25mg

7. プロトコール治療中止、終了基準、後治療

7.1 プロトコール治療終了の定義

症例登録後、プロトコール治療が完了（8 コース）するか、中止基準によりプロトコール治療が中止した時点でプロトコール終了とする。

7.2 プロトコール治療の中止基準

1) 再発が認められた場合
2) 3 回目の減量が必要になった場合
3) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
4) 不適格例であることやプロトコール治療違反が判明した場合
5) 患者が死亡した場合
6) その他主治医が中止した方が良いと判断した場合

7.3 後治療

プロトコール治療終了後の後治療は規定しない。

後治療の有無と内容は症例報告書に記載する。

8. 支持療法・併用療法

8.1 許容される併用療法

1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例、下痢、悪心・嘔吐、高血圧や糖尿病などの合併症および有害事象の対症療法を目的とした治療薬の併用は行っても良いこととする。なお、HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス（HBV）の急激な増殖（再活性化：reactivation）が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

①化学療法開始前に行う検査：HBV-DNA定量
化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA定量」を行う。
HBV-DNA定量は、リアルタイムPCR法により実施する。
なお、HBe抗原およびHBe抗体も、「B型肝炎治療ガイドライン 第3版（日本肝臓学会）」に従い、必ず測定する。

②支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量
- 使用薬剤

□ エンテカビル（ブリストル・マイヤーズ：バラクルード錠0.5 mg）

□ テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（グラクソ・スミスクライン：テノゼット錠300 mg）

□ テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（ギリアド：ベムリディ錠25 mg）

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前（できるだけ早い時点）から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。

ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。

※1核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）中止の必要条件：以下をすべて満たす
1. 核酸アナログ投与開始後2年以上経過している
2. HBV-DNA定量が検出感度以下である
3. HBe抗原が陰性化している

※2患者背景の必要条件：以下のすべてを満たす
1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

（B型肝炎治療ガイドライン第3版（日本肝臓学会）より改変して転載）

エンテカビル

・ 用法：空腹時（食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前）に服用する。

・ 用量：

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50以上	0.5 mgを1日に1回
30 以上50 未満	0.5 mgを2日に1回
10 以上30 未満	0.5 mgを3日に1回
10 未満	0.5 mgを7日に1回

・ 副作用（全グレードの発現割合）：ヌクレオシド類縁体未治療患者
下痢（6.0%）、悪心（4.5%）、便秘（3.7%）、上腹部痛（3.0%）、倦怠感（1.5%）、鼻咽頭炎（3.0%）、筋硬直（2.2%）、頭痛（14.2%）、浮動性めまい（3.0%）、発疹（頻度不明）、脱毛（頻度不明）、臨床検査：AST（GOT）上昇（3.7%）、ALT（GPT）上昇（3.7%）、血中ビリルビン増加（6.0%）、血中アミラーゼ増加（10.4%）、リパーゼ増加（10.4%）、血中ブドウ糖増加（6.0%）、血中乳酸増加（23.1%）、BUN上昇（6.7%）、尿潜血陽性（4.5%）、尿中白血球陽性（3.0%）、白血球数減少（8.2%）、好酸球数増加（0.7%）、【重大な副作用（頻度は不明）】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

・ 用法：1回300 mgを1日1回経口投与する。

・ 用量：

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50以上	300 mgを1日に1回
30 以上50 未満	300 mgを2日に1回
10 以上30 未満	300 mgを3～4日に1回
血液透析	300 mgを7日に1回注） または累積約12時間の透析終了後に300 mgを投与 注）血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが10 mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

・ 投与上の注意：
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症（ファンコニー症候群を含む）、骨密度の低下に注意する。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。
・ 副作用（全グレードの発現割合）：

肝機能検査値異常（AST、ALT及びγ-GTP増加等）7例（4.9%）、クレアチニン増加4例（2.8%）、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各3例（2.1%）、腹痛2例（1.4%）、【重大な副作用（頻度は不明）】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）、膵炎

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
・ 用法：1回25 mgを1日1回経口投与する。
・ 用量：

クレアチニンクリアランス（mL/min）	用量
15以上	25 mgを1日に1回
15未満	投与中止を考慮

・ 投与上の注意：
テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症（ファンコニー症候群を含む）、骨密度の低下に注意する。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。
・ 副作用（全グレードの発現割合）：
悪心および腹部膨満、頭痛、疲労（1%以上）、消化不良および下痢、放屁、上腹部痛、便秘、ALT増加、関節痛、浮動性めまい、不眠症、そう痒症、発疹（0.5%以上1%未満）、【重大な副作用（頻度は不明）】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）

③モニタリング：HBV-DNA定量（核酸アナログ投与中および投与終了後）

核酸アナログ投与中：

4週毎にHBV-DNA定量と肝機能（AST、ALT）の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつHBV-DNA定量で20 IU/mL（1.3 log IU/mL）未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後：

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも1年間は4週毎にHBV-DNA定量と肝機能（AST、ALT）による経過観察を行う。その後の経過観察については肝臓専門医にコンサルトの上、決定する。

2）HBs抗原陰性でHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA定量」を行う。HBV-DNA定量は、リアルタイムPCR法により実施する。

i）化学療法開始前のHBV-DNAが20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合

HBs抗原陰性であっても、HBc抗体またはHBs抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらHBV-DNAの複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用によりHBVの再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNAが20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合は、HBs抗原陽性例と同様にHBV再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ（エンテカビルもしくはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、

支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B型肝炎治療ガイドライン第3版（日本肝臓学会）」に従い、以下の検査と支持療法を行う。
ただし、HBs抗体単独陽性の場合で、HBVワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

①支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量

「1）HBs抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

②モニタリング：HBV-DNA定量（核酸アナログ投与中および投与終了後）

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1）HBs抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

ii）化学療法開始前のHBV-DNAが20 IU/mL（1.3 log IU/mL）未満の場合

HBV-DNA定量かつ肝機能（AST、ALT）の両方によるモニタリングを行い、20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上になった時点で核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の投与を開始する。
日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン 第3版（日本肝臓学会）」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後のHBV-DNA定量または高感度HBs抗原によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング：HBV-DNA定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも12か月後までは、4-12週毎にHBV-DNA定量を行う。
HBV-DNA定量で20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上となった場合には、「B型肝炎治療ガイドライン 第3版（日本肝臓学会）」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上であることを確認した上で核酸アナログを投与する。
核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2）のi）化学療法開始前のHBV-DNAが20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

8.2 許容されない併用療法

再発が確認されるまでは、シスプラチン、ゲムシタビンおよびS-1以外の抗悪性腫瘍剤、ステロイド療法以外のホルモン療法、免疫療法などの併用療法は行わない。また、治験薬も併用しないこととする。

8.3 推奨される支持療法

以下の支持療法が推奨される。実施した場合には薬剤名、一日投与量、投与方法、投与期間および使用理由等を症例報告書に記載する。

1) 白血球（好中球）減少症：白血球減少は投与開始後 1-2 週間で発現し、投与継続すると重篤な感染をおこしやすい。重篤な白血球（好中球）減少をみた場合は注意深く経過観察し、発熱を伴う場合は感染巣の検索を行い、抗生剤を投与する。保険適応内で G-CSF の併用可とするが、必ず GEM、シスプラチンおよびS-1の投与を休止する（同時併用しない）。また、予防的投与は行わない。

G-CSF の使用例(保険適応)

開始時期	・好中球 1000/mm³ 未満で発熱（原則として 38 度以上） ・好中球 500/mm³ 未満が観察された時点 ・前コースで好中球 1000/mm³ 未満で発熱（原則として 38 度以上）、好中球 500/mm³ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後、好中球 1000/mm³ 未満が観察された時期
使用量	・フィルグラスチム（グラン）：50 μg/m² を 1 日 1 回皮下投与、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム（ノイアップ）：1 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与、または 2 μg/kg を静脈投与 ・レノグラスチム（ノイトロジン）：2 μg/kg を 1 日 1 回皮下投与、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・好中球が最低値を示す時期を経過後 5000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する ・好中球が 2000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような反応がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する

2) 肝障害：安静を基本とし、肝庇護剤の投与を行う。また、劇症化した場合は特に有効な治療法はないが類薬の場合ステロイド療法、G・I 療法、血漿交換、特殊組成アミノ酸輸液が行われている。
3) 重篤な腎障害：腎不全に陥った場合は注意深い水分管理、電解質補正、必要な場合は腎透析を行いながら尿量の回復を待つ。尿量が回復した後にはしばしば利尿期になるので重ねて注意する。
4) 重篤な腸炎・脱水症状：脱水を伴う場合は十分な輸液を行い、阿片チンキ、リン酸コデインなどの止痢剤を投与する。重症の下痢にはロペラミドの投与も考慮する。下痢の発現は白血球減少を伴うことが多く、下痢の重症化は重症感染症の引き金となるので早期の対応が必要である。
5) 悪心・嘔吐：悪心・嘔吐に関しては適切な制吐剤の投与を考慮する。また、予測性の悪心･嘔吐にはジアゼパムなどのマイナートランキライザーを投与する。
6) 口内炎：口内炎に対してはアロプリノールの含嗽やステロイド軟膏（口腔用）を投与する。
7) 感染症：感染症に対しては、起因菌に対して適切な抗菌スペクトルを有する抗生剤の投与を行う。

9. 検査項目・検査スケジュール

9.1 登録前調査項目

1) 患者背景
   被験者番号、性別、身長、体重、体表面積、誕生年月、年齢、PS
2) 対象疾患情報
   手術所見、病理所見、合併症
3) 手術後画像所見（登録前 28 日以内に胸腹部造影 CT または単純 CT にて確認）
4) 臨床検査値（登録前 14 日以内に確認）
   血液学検査結果（白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数）
   生化学検査結果（血清クレアチニン・BUN・AST・ALT・γGTP・ALP・CRP
   アルブミン・総ビリルビン）
   ウィルス学的検査：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
   なお、HBs 抗原陽性の場合、HBV DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定すること
   また、HBs 抗体または HBc 抗体陽性の場合、HBV DNA を測定すること
5) 腫瘍マーカー：CEA, CA19-9（登録前 28 日以内に確認すること）
6) その他適格性を確認するのに必要な情報

9.2 治療期間中の検査項目

ゲムシタビン、シスプラチンおよびS-1の「添付文書」に記載されている通り、骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各コース開始前および投与期間中は、必ず投与前に（有害事象等で休薬中の場合でも原則として2週間に1回以上）下記の臨床検査を行うなど、患者の状態を十分観察を行う。特に1コース目は頻回に臨床検査を実施することとする。観察された有害事象については、症例報告書にコース毎の最悪グレードを記載する。

また、再発確認を行うために、12週ごとに画像検査を行うこととする。

1) 臨床検査値
   血液学検査（白血球数・好中球数・ヘモグロビン・血小板数）
   生化学検査（血清クレアチニン・BUN・AST・ALT・γGTP・ALP・CRP・アルブミン・総ビリルビン）
   ※なお、HBs抗原、HBs抗体またはHBc抗体陽性の場合、1～3カ月に1回HBV DNAを測定すること。
2) 臨床所見
   口内炎、悪心、嘔吐、下痢、皮疹、色素沈着、疲労、発熱性好中球減少症、胆道感染
3) 腫瘍マーカー
   CEA, CA19-9（1ヶ月に1回を目安に可能な限り実施する）
4) 再発確認
   画像診断（CTなど）により再発の有無を確認する

9.3 治療中止・終了後の評価項目

本試験治療中止・終了後は、以下の項目を追跡・調査する。

1) 再発の有無(2年間は12週ごとにCTまたはMRIで評価する。できる限り造影検査を行う)
2) 再発部位（局所、肝、肺、腹膜、リンパ節、その他）
3) 転帰（最終生存確認日、死亡日、死亡理由）
4) 後治療の有無

9.4 再発が疑われた場合の検査項目

腫瘍再発が疑われた場合は、腹部CT、超音波検査など必要な画像診断を追加し、確定診断を行うこととする。

9.5 検査スケジュール

検査・観察スケジュール

検査内容	登録時	各コース	試験治療中止・終了後
治療状況・投与量	－	コース開始時に実施	－
一般所見 （体重・PS・血圧等）	◎	適宜実施	適宜実施
臨床所見 （有害事象・DLT等）	◎	適宜実施	適宜実施
血液学的検査	◎	点滴前に実施	適宜実施
生化学的検査	◎	点滴前に実施	適宜実施
腫瘍マーカー	◎	1ヶ月に1回実施	適宜実施
画像検査	◎	12週（±2週）ごとに実施	2年間は12週毎に実施 その後は適宜実施

◎：必須検査項目

10. 研究参加による利益、有害事象および安全性確保

10.1 研究参加による被験者の利益

ゲムシタビン/シスプラチン併用療法は転移性胆道癌においてゲムシタビン単独療法に比べ全生存期間の改善を示した標準治療であり、一方ゲムシタビン/S-1 併用療法は転移性胆道癌においてゲムシタビン/シスプラチン併用療法に対して非劣勢が示されていた治療法である。したがって、転移性胆道癌に有効であるこれら二つの治療法は、その各々ともに切除された胆道癌の術後補助化学療法として用いられることで、無再発生存期間、全生存期間の改善が期待される。

10.2 被験者の安全性を確保するための基本的事項

試験責任（担当）医師は、被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、被験者の安全性確保に留意する。有害事象の発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、被験者の安全性確保に留意するとともに、その原因究明に努める。

10.3 疾病等（有害事象）報告

「臨床研究法」（平成29 年法律第16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成30 年厚生労働省令第17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象（臨床研究法上の「疾病等」）」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師（研究代表者）に報告する。
報告書式は、厚生労働省ウェブサイト1)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

1） http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

10.3.1 有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。また、重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

1） 死亡※-1
2） 死亡につながるおそれのある疾病等※-2
3） 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等※-3
4） 障害※-4
5） 障害につながるおそれのある疾病等※-5
6） 1）から5）に準じて重篤である疾病等※-6
7） 後世代における先天性の疾病または異常※-7

※-1 死亡
- ① 登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコール治療中または最終治療日から30 日以内のすべての死亡（プロトコール治療との因果関係の有無は問わない）
- ③ 最終治療日から31 日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

※-2 死亡につながるおそれのある疾病等
- ① プロトコール治療中または最終治療日から30 日以内に発生したGrade 4 の有害事象（下表の事象を除く）
- ② 最終治療日から31 日以降に発生したGrade 4 の有害事象（下表の事象を除く）で、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

※-3 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- ① プロトコール治療中または最終治療日から30 日以内に発生した予期されないGrade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要とな

るもの

② 最終治療日から31 日以降に発生した予期されないGrade 1/2/3 の有害事象かつ有害事象の治療のために24時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）

※ 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

※-4,5 障害、障害につながるおそれのある疾病等
永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome）、二次がん等を除く）、あるいは、そのおそれのあるもの

※-6 1）から5）に準じて重篤である疾病等

※-7 後世代における先天性の疾患または異常

なお、下記有害事象は当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられていることから、緊急報告による 1 例毎の検討の価値が低いため、緊急報告の対象外とすることを許容する。

SOC※（CTCAE ver4.0）	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害 便秘	
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高
	値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小
	板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症
筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化
腎および尿路障害	慢性腎臓病
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症
※ SOC：System Organ Class（器官別大分類）	

10.4 施設研究責任医師の報告義務と報告手順

10.4.1 緊急報告

10.3.1に規定したいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となり、研究分担医師は速やかに施設研究責任医師に伝えるものとする。施設研究責任医師に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは研究分担医師が施設研究責任医師の責務を代行しなければならない。施設研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。

1）10.3.1. 1)、2)に定めた死亡または死亡につながる恐れのある疾患等

一次報告：

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに施設研究責任医師に報告する。報告受けた施設研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから72 時間以内に「KHBO有害事象報告書（施設用）」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡

する。

二次報告：

施設研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「KHBO 有害事象報告書（施設用）」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師/研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

２）10.3.1 3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態（10.3.1 4)～7））と判断される有害事象

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに施設研究責任医師に報告する。報告を受けた施設研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「KHBO 有害事象報告書（施設用）」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

３）追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任医師は「KHBO 有害事象報告書（施設用）」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛の「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告を行う。

緊急報告の対象となる有害事象と研究代表者/KHBO 研究事務局への報告期限まとめ

<table>
<tr><td rowspan="2">因果関係</td><td colspan="2">Grade1-3、入院あり
その他医学的に重要な状態*</td><td colspan="2">Grade4</td><td colspan="2">死亡</td></tr>
<tr><td>予期される</td><td>予期されない</td><td>予期される</td><td>予期されない</td><td>予期される</td><td>予期されない</td></tr>
<tr><td>あり</td><td>初回:10日以内
追加:随時</td><td>初回:10日以内
追加:随時</td><td colspan="4">一次報告:72時間以内
二次報告:7日以内
追加報告:随時</td></tr>
<tr><td rowspan="2">なし</td><td colspan="6">＜治療中または」最終プロトコール治療日から30日以内のみ＞</td></tr>
<tr><td>初回:10日以内
追加:随時</td><td>初回:10日以内
追加:随時</td><td colspan="4">一次報告:72時間以内
二次報告:7日以内
追加報告:随時</td></tr>
</table>

＊10.3.1.に定める 4)障害、5)障害につながる恐れのある疾病等、6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等、7)後世代における先天性の疾患または異常

※「予期されない」とは「10.7.予想される副作用」に記載されていないものを指す

10.4.2 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、施設研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

10.5 研究代表医師/研究事務局（KHBO データセンター）の責務

10.5.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性有無の判断

施設研究責任医師から報告を受けた研究代表医師/研究事務局はグループ代表者に報告し、相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（KHBO データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。研究事務局や施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。

10.5.2 効果・安全性評価委員会、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

1)研究代表医師/研究事務局から効果・安全性評価委員会委員長委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.3.1 の 1）～７）に定めた有害事象に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 72 時間以内に効果・安全性評価委員会に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、施設から送付された「有害事象報告(施設用)」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床審査委員会宛の「疾病等報告書」に、研究事務局/研究代表医師としての見解（因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む）等を記載した「KHBO 有害事象報告書（研究事務局用）」を添える。10.3.1. 1）～7)の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについて考察を含める。

2)認定臨床研究審査委員会への報告

効果・安全性評価委員会委員長は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師/研究事務局に再検討を求める。研究代表医師/研究事務局と効果・安全性評価委員会委員長の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師/研究事務局は効果・安全性評価委員会委員長を通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。なお、研究代表医師/研究事務局と効果・安全性評価委員会委員長の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会委員長が最終判断を行うが、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、効果・安全性評価委員会委員長を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※「予期されない」とは「10.7.予想される副作用」に記載されていないものを指す

3)厚生労働大臣への報告

研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコール治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則 に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書」を作成の上、効果・安全性評価委員会事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、効果・安全性評価委員会委員長を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）

因果関係	Grade1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※「予期されない」とは「10.7.予想される副作用」に記載されていないものを指す

4)追加報告

研究代表医師/研究事務局は、施設研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「KHBO 有害事象報告書（施設用）」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛の「疾病等報告書」に追記し、速やかに効果・安全性評価委員会に電子メールで連絡する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

10.5.3 施設研究責任医師者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に文書（電子メール可）にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は施設研究責任医師に通知する。 厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表医師/研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断を文書（電子メール可）にて通知する。

10.5.4 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表医師/研究事務局は、KHBO データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に、報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に記載する。

10.5.5 参加施設（当該施設を含む）の施設研究責任医師の対応

本試験の参加施設の施設研究責任医師は、研究代表医師/研究事務局の指示に従って、当該有害事象が認定臨床研究審査委員会への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に対し報告する。

10.5.6 効果・安全性評価委員会での検討

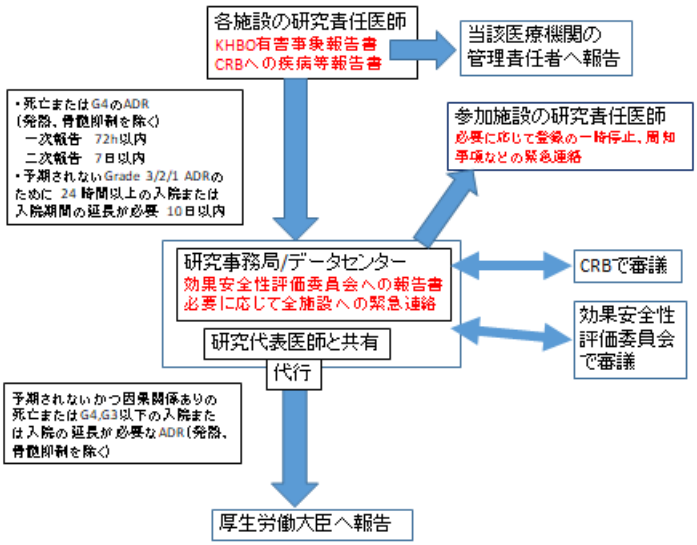
効果・安全性評価委員会事務局は、10.5.2.の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、同手順に従って因果関係や予期性の有無により認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣への報告を行う。また、研究代表医師や KHBOデータセンター長などの求めに応じて、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うこと があり得る。なお、提出された情報（KHBO有害事象報告書（施設用）、KHBO有害事象報告書（研究事務局用）、疾病等報告書等）は、効果・安全性評価委員会事務局にて半永久的に保管する。報告対象、報告先、研究責任医師/研究事務局が有害事象の発生を知ってからの報告期限は10.5.2.に記載したとおり。

10.6. 予想される副作用および薬物相互作用

本試験薬の予想される副作用および薬物相互作用は、ゲムシタビン、シスプラチンおよびS-1の最新添付文書を参考にすることとする。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html

有害事象発現時の対応



11. 定期モニタリングと監査

11.1 定期モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつ本プロトコールに従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングは研究事務局に収集されるCRFの入力データに基づく中央モニタリングとし、原則として年2回実施する。定期モニタリングの具体的な手順は、別途手順書に示す。

研究事務局は、中央モニタリングの結果をまとめた「モニタリングレポート」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に提出する。あわせて、効果・安全性評価委員会、KHBO代表者に提出する。

11.1.1. モニタリングの項目

1) 症例集積状況

2) 適格性：不適格性/不適格の可能性のある症例

3) 試験治療中/治療終了の別、中止/終了理由

4) 治療前背景因子

5) 重篤な有害事象

6) 有害反応/有害事象

7) プロトコール逸脱

8) 全生存期間：全適格例

9) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

11.2　プロトコール逸脱・違反

薬剤投与における治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。モニタリングに際しては、原則として研究代表医師・研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1）違反

原則として以下の項目に該当するプロトコール規定からの「逸脱」を違反とする。

①試験の endpoint の評価に影響を及ぼす

②担当医師/施設に原因がある

③故意もしくは系統的

④危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

2）逸脱

違反にも許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多くみられた場合は論文公表の際に記載する。

3）許容範囲

研究グループもしくは研究代表医師/研究事務局間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

11.3 施設訪問監査

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。 関西肝胆道オンコロジーグループの監査委員会が指名する監査担当者が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを監査委員会の定めるマニュアルに従って行う。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に報告する。あわせて、KHBO 代表者に報告する。必要に応じて当該グループの研究責任医師や KHBO 運営委員会にも報告する。

11.3.1　監査の項目

施設訪問監査に際しては以下の項目を原資料の直接閲覧により確認する。

＜研究単位の確認項目＞

- 医療機関の管理者の承認書類（初回の承認書、改訂の承認書、年次報告の承認書/報告書を含む）
- プロトコールの管理状況
- 説明文書・同意書の内容

＜患者単位の確認項目＞
・ 患者の同意（同意書の有無、署名、同意日）
・ 登録前必須検査の実施、登録適格性（適格基準・除外基準）
・ 報告データの正確性
□治療前、治療経過（プロトコール治療）
□各種検査結果（画像診断レポート、病理診断レポートを含む）
□検査日、効果判定、有害事象、生存または死亡の情報、その他の報告データの正確性

＜その他の確認項目＞
・ 研究不正（虚偽報告、捏造あるいは改竄などの可能性）の有無
・ 前回監査において指摘された事項の改善状況

11.3.2 不適合の管理

１）不適合
臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指す。
研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。
中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合（重大な不適合であるか否かを問わず）であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局に報告する。
２）重大な不適合
重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。本試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。
1）適格性に関する重大な不適合
違反登録
2）プロトコール違反
登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反
3）その他の重大な不適合
研究不正など（データの捏造、データの改竄等）

12. エンドポイントの評価

12.1 主要評価項目の評価

(1)無再発生存期間

- 手術日を起算日とし、再発確認日、もしくは死亡日までの期間を無再発生存期間とする。
- 再発以外の理由で治療中止となった症例に対して後治療が行われた場合でも、打ち切りとしない。
- 追跡不能例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

12.2 副次評価項目の評価

(1)全生存率

- 手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を全存期間とする。
- 追跡不能例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

(2)治療完遂率

- 全治療患者数を分母として、中止することなくプロトコール治療を完了した症例数とする。

(3)Dose Intensity

- プロトコール治療期間内に予定される総投与量を分母として、実際に投与した投与量の割合とする。

(4)安全性の評価

- 有害事象の判定は、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じて行うこととする。本試験治療実施中に発現した緊急報告などに供する有害事象は、試験治療との因果関係を「因果関係あり」、「因果関係なし」、「不明」の 3 つの区分にて判定する。
- これまで毒性のグレード分類には臨床検査基準値として施設基準値を用いてきた。しかし、2014 年 4 月より「JCOG 共用基準値」の運用が開始されるにつき、本試験でも同基準値を用いることとする。また、「貧血」「低アルブミン血症」「クレアチニン増加」等のグレード評価に関しては JCOG 同様 CTCAE v3.0 を踏襲する(付表-2 参照)。

- 本試験治療との因果関係において、重篤な有害事象のうち「因果関係なし」と判定されたもの以外の有害事象を副作用と判断し、緊急報告等に用いる。一方、症例報告書には有害事象の種類と程度(Grade) を記録する。本試験治療期間中に発現した副作用の最悪 Grade を用いて、副次評価項目である「有害事象発現率」の評価を行う。尚、本試験治療終了後 28 日までに発現した有害事象を副次的評価の対象とする。
- 本試験でも JCOG 共用基準値を用いることとする。また、「貧血」「低アルブミン血症」「クレアチニン増加」等のグレード評価に関しては JCOG 同様 CTCAE v4.0 を踏襲する(付表-2 参照)。

13. 統計学的事項

本試験の主たる解析の目的は、進行再発胆道癌で広く行われている A 群（GC 併用療法）と、本邦で施行可能な併用療法である B 群（GS 併用療法）のどちらが、主要評価項目である無再発生存期間において優れているかどうかを探索することである。

主たる解析における両群の無再発生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、研究グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子（リンパ節転移[あり、なし]、切除断端の状態[R0 vs. R1]、術前補助療法[あり、なし]）を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、適切に層別ログランク検定が行えないと判断される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較の情報がない中で作成する解析計画書内で割付調整因子の扱いを定める。

B 群（GS 併用療法）が A 群（GC 療法）に劣っている時は、統計的に有意かどうかは関心事でないため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である GS 併用療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療と考えられる GC 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。また、治療効果の推定値として、割付調整因子（リンパ節転移[あり、なし]、切除断端の状態[R0 vs. R1] 、術前補助療法[あり、なし]）を層とした層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。ただし、この解析を行う際の層別因子の扱いは、層別ログランク検定での割付調整因子の取扱いに準じる。

必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

主たる解析以外の時期には、中間解析等のプロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、主要評価項目（無増悪生存期間） の群間比較、有効性の副次評価項目の群間比較を行わない。

主たる解析結果は KHBO データセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、効果・安全性評価委員会、KHBO 世話人会に提出する。

13.1. 予定登録数・登録期間・追跡期間

本邦における術後の 5 年生存率は胆管癌で 33.1%、胆嚢癌で 41.6%、乳頭部癌で 52.8%と報告されており、胆管癌の術後症例は予後が不良である。本研究に先立つ KHBO1004 試験では、胆管癌 10 例、胆嚢癌

4 例、乳頭部癌 4 例の計 18 例が登録されたことから、本試験でも胆管癌が症例集積の中心となると考える。第Ⅲ相試験の無再発生存期間中央値をみると、Takada らの報告では ITT 解析を行った胆嚢癌症例で約 12 か月であり、ESPAC-3 での GEM 単剤群の無再発生存期間は約 2 年である。

本試験の主たる目的は、肝葉切除を伴わない胆道癌切除術後の術後化学療法として、ともに試験治療である GC 併用療法と GS 併用療法のうち何れがより有望であるかを評価することにある。この目的に対して Simon ら(1985)[35]の選択デザインを用いる。ベースとなる 2 年無再発生存割合として 54%を期待し、これよりも 10%優れる群をより有望な群として選択できる確率を 85%以上とすると、必要症例数は 1 群 52 例、両群併せて 104 例となる。以上の考察に基づき、若干の解析除外例を考慮して、1 群 53 例、両群併せて 106 例を本試験の目標登録症例数とする。

登録期間：認定臨床研究審査委員会承認後より 3 年
観察期間：認定臨床研究審査委員会承認後より 5 年

13.2 安全性と有効性の副次評価項目の解析

副次評価項目のうち、安全性のエンドポイントは有害事象（有害反応）発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。

有害事象発生割合については、各有害事象の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の有害事象発生割合、Grade 4 の有害事象の発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行う。

全生存期間は、GS 併用療法群が GC 療法群を上回ることを期待し、研究グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象にして、無再発生存期間に対する解析に準じた解析を行う。

また、プロトコール治療終了後、治療完遂率、Dose Intensity、有害事象の発現頻度や程度についてデータの解析を行い、全生存期間については年次集計し解析する。

13.2.1 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前に研究代表者とデータセンター、研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

不適格例・違反例・脱落例については、その理由を調査用紙に明記し、その後の経過を試験期間終了まで追跡する。

- **登録例**

  定められた登録手順に従って登録された症例。

- **適格例**

  登録例のうち選択・除外規準に合致した症例。

- **不適格例**

  登録例のうち選択・除外規準に該当しないことが後から判明した症例。

- **違反例**

  試験実施計画書の規定に違反した治療が行われた症例。

- **.脱落例**

  患者側の理由（事故、転居、転院など）により、観察や検査の継続が不可能となり、データに打ち切りが生じた症例。

- **最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）**

全登録例のうち、登録後に本試験の適格性規準を満たしていないことが判明した症例および重大な試験実施計画書違反（同意取得、試験手続き上の重大な違反）の症例について除外した集団。

・試験実施計画書適合集団（Per Protocol Set: PPS）

研究実施計画書に従って実際に割り付けられた試験治療が施行された症例を対象集団とする。最大の解析対象集団のうち、以下の規準を満たす症例を除いた症例。

1.観測不備等により有効性が評価できない症例。

2.試験実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。

全ての有効性評価において、最大の解析対象集団（FAS）における解析を主解析とし、参考として試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）における解析を行う。安全性評価も最大の解析対象集団(FAS)における解析を実施する。

13.3 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子：

- 組織型（分化型腺癌 vs 未分化型腺癌）
- PS（ 0 vs 1）
- 年齢（65 歳以下 vs 66 歳以上など）
- 性別（男性/女性）
- CEA・CA19-9 値の値（術前や術後の値、術前・術後の差など）
- 臨床病期（ステージ）

13.4 試験の早期中止・終了

本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。

13.4.1 試験の早期中止

1）有害事象による試験早期中止（記載例）

本試験で予想される有害事象の中で、臨床的に問題となる可能性が高いものは骨髄抑制に伴う術後の感染性合併症の再燃や胆管炎の重症化および吻合部潰瘍を含む出血性合併症などが考えられるものの、これまでの胆道癌術後補助化学療法試験にてそれらのデータ記載はほとんどなく具体的発現率の設定は困難である。また先行試験であるKHBO1004、1202試験におけるGrade 3の非血液毒性は3-5.5%認められていること、術後の試験であり術後合併症の影響を受けやすいことから本研究においてはやや許容範囲を設定しGrade 3の非血液毒性の発現が10%以上認められた場合には即刻患者登録を一時停止して、試験早期中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止を行うか決定する。

術後補助化学療法中の治療関連死亡が認められた場合においても同様の対応をとることとする。

2）登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

3）その他の理由による試験早期中止

上記以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、試験早期中止の手続きに入る。

13.4.2 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果・

安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。研究代表医師は試験早期中止を決定した後すみやかに認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。あわせて、研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。
なお、試験早期中止となった場合、KHBOデータセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は最終登録から2 年間とする。

13.4.3 試験の終了

追跡期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって試験の終了とする。データセンターから全症例報告書の確定の連絡を受けた研究代表医師は、試験が終了したことを各施設研究責任医師、統計解析責任者、効果安全性評価委員、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に報告する。報告を受けた各施設研究責任医師は、医療機関の管理者および関連部門にその旨を報告する。

14.薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。別添の薬剤添付文書も必ず参照のこと。なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である【本剤に対する過敏症を有する症例】は割愛してある。

14.1. Gemcitabine (GEM)

一般名（商品名）・販売会社名・規格

一般名　　：塩酸ゲムシタビン（ジェムザール注射用）
販売会社名　：日本イーライリリー株式会社
規格　　：1 バイアル中、塩酸ゲムシタビン 228mg　含有
　　：1 バイアル中、塩酸ゲムシタビン 1140mg　含有

14.1.1 特徴・作用機序

代謝拮抗剤に属する抗悪性腫瘍剤であるゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり、これらが DNA 合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す。直接的には dFdCTP がデオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合しながら DNA ポリメラーゼにより DNA 鎖に取り込まれた後、細胞死(アポトーシス)を誘発する。また、dFdCDP はリボヌクレオチドリダクターゼを阻害することにより、細胞内の dCTP 濃度を低下させるため、間接的に DNA 合成阻害が増強される。

14.1.2.適応症

胆道癌、膵臓癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、乳癌

14.1.3.主な薬物動態

進行性癌患者 5 例に 14C-塩酸ゲムシタビン 1000mg/㎡を点滴静注した後、7 日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち 99%以上が尿中に回収されたためゲムシタビンの主な排泄経路は尿中排泄と考えられた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことにより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の 10%未満であった。

14.1.4.主な薬物有害反応

白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、食欲不振、悪心・嘔吐、ALT 上昇、発熱、疲労感、AST 上昇

14.1.5.重篤な薬物有害事象

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%)、ヘモグロビン減少(66.5%)、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、肺水腫、気管支攣縮、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、腎不全、溶血性尿毒症症候群(0.2%)、皮膚障害（頻度不明）、肝機能障害、黄疸(頻度不明)、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）など

14.1.6.その他の副作用

副作用分類	10%以上または頻度不明	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	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、γGTP 上昇、ウロビリン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常	傾眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛、掻痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）	
血管障害		末梢血管炎	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、鼻炎など）、放射線照射リコール反応、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

14.1.7.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

14.1.8.主な相互作用

(1) 併用禁忌　　：胸部放射線照射

(2) 併用注意　　：腹部放射線照射、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）

14.2. シスプラチン

一般名（商品名）・販売会社名・規格

一般名　　：シスプラチン製剤（ランダ注、ブリプラチン注、シスプラチン注「マルコ」、　プラトシン注）

規格　　：1バイアル中、シスプラチン10mg/25mg/50mg　含有

14.2.1.特徴・作用機序

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

14.2.2.適応症

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管癌、前立腺癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

14.2.3.主な副作用

嘔気・嘔吐 74.6%，食欲不振 62.2%，全身けん怠感 34.8%，脱毛 25.7%，白血球減少 36.5%，貧血 28.0%，血小板減少 17.0%，BUN 上昇 14.3%，クレアチニンクリアランス値低下 14.1%，血清クレアチニン上昇 6.6%

14.2.4.重大な副作用

1. 急性腎不全（0.1%未満） 2. 汎血球減少（0.1%未満） 3. ショック，アナフィラキシー様症状（0.1%未満） 4. 聴力低下・難聴（1.4%），耳鳴（1.7%） 5. うっ血乳頭（0.1%未満），球後視神経炎（0.1%未満），皮質盲（0.1%未満） 6. 脳梗塞（0.1%未満），一過性脳虚血発作（0.1%未満） 7. 溶血性尿毒症症侯群（0.1%未満).8 心筋梗塞（0.1%未満），うっ血性心不全（0.1%未満） 9. 溶血性貧血（0.1%未満） 10. 間質性肺炎（0.1%未満） 11. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 （0.1%未満） 12. 劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、 13. 消化管出血，消化性潰瘍，消化管穿孔（すべて 0.1%未満）14. 急性膵炎 （0.1%未満） 15. 高血糖（0.1%未満），糖尿病の悪化（0.1%未満）、 16. 横紋筋融解症（0.1%未満）、17 白質脳症(頻度不明)、18.静脈血栓塞栓症(頻度不

14.2.5.その他の副作用

副作用分類	10%以上、または頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心嘔吐、食欲不振、	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺など）	言語障害、頭痛、味覚障害、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、γGTP上昇
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン、マグネシウムの異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		掻痒、色素沈着、紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反	発熱	めまい、疼痛、全身浮

	応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結など）、血圧上昇		腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

14.2.6.禁忌

(1) 重篤な腎障害のある患者
(2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

14.2.7.主な相互作用

(2)併用注意　　：抗悪性腫瘍剤・放射線照射、パクリタキセル、アミノグリコシド系抗生物質、頭蓋内放射線照射、フェニトイン

14.3. S-1

一般名(商品名)・販売会社名・規格

一般名　　：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤・OD 錠

販売会社名 ：大鵬薬品工業株式会社

規格：1 カプセル・包・錠中,テガフール 20mg､ギメラシル 5.8mg、オテラシルカリウム 19.6mg 配合

：1 カプセル・包・錠中,テガフール 25mg､ギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg 配合

14.3.1. 特徴・作用機序

5-FU のプロドラッグであるテガフールに 5-FU 分解酵素阻害剤ギメラシル(CDHP)とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム(Oxo)を配合した経口抗悪性腫瘍剤

14.3.2. .適応症

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌

14.3.3. .主な薬物動態

主要な代謝部位は肝臓、大部分が尿中排泄。

14.3.4. .主な副作用（胆道癌 59 例）

白血球減(49.2%)、好中球減少(42.4%)、ヘモグロビン減少(50.8%)、血小板減少(23.7%)、AST(GOT)上昇(37.3%)、ALT(GPT)上昇(27.1%)、食欲不振(33.9%)、悪心(32.2%)、嘔吐(20.3%)、下痢(22.0%)、全身倦怠(35.6%)、口内炎(27.1%)、色素沈着(42.4%)、発疹(22.0%)

14.3.5. 重大な副作用

骨髄抑制、溶血性貧血；汎血球減少、顆粒球減少症（症状；発熱、咽頭痛、倦怠感等）、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制、播種性血管内凝固症候群（DIC）(0.4%)、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎(0.5%)；出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎、間質性肺炎(0.3%)、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、心筋梗塞、狭心症（いずれも頻度不明）、重篤な口内炎（頻度不明）、消化管潰瘍(0.5%)、消化管出血(0.3%)、消化管穿孔（頻度不明）、重篤な口内炎(頻度不明)、消化管潰瘍（0.5%）、消化管出血(0.3%)、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Jonson 症候群、白質脳症を含む精神神経障害（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）、横紋筋融解症、臭覚脱失(0.1%)、涙道閉塞（頻度不明）

14.3.6. その他の副作用

副作用分類	10%以上、または頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心嘔吐、食欲不振、	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
過敏症			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺など）	言語障害、頭痛、味覚障害、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、γGTP上昇
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン、マグネシウムの異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		掻痒、色素沈着、紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反応 （発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結など）、血圧上昇	発熱	めまい、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

14.3.7. 禁忌

1. 本剤の成分に対し，重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な骨髄機能抑制のある患者
3. 重篤な腎障害のある患者
4. 重篤な肝障害のある患者
5. 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を投与中の患者
6. フルシトシンを投与中の患者
7. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人

14.3.8 主な相互作用

併用禁忌　：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(フルオロウラシル、テガフール・ウラシル配合剤、テガフール、ドキシフルリジン、カルモフール)、ホリナート・テガフール・ウラシル療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法、フッ化ピリミジン系抗真菌剤(フルシトシン)

併用注意　：フェニトイン、ワルファリンカリウム、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等

15. 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

本試験は「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」、および「臨床研究法施行規則（2018 年厚生労働省令第 17 号）」に則って実施する。本試験の開始に先立ち、研究代表医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出しなければならない。

15.2 被験者への説明と同意

担当医は、試験の開始に先立ち、同意説明文書・同意書を用いて、被験者にわかりやすく説明し、試験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、被験者に試験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設け、質問に十分に答える。同意書の写し、同意説明文書および使用薬剤の添付文書は被験者に渡し、同意書の原本は試験実施医療機関で保存する。

15.3 被験者の人権保護

- 本試験に関わる全ての関係者は、個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。
- 担当医師が症例報告書および有害事象やその他の関連データを当該医療機関外に提供する場合、対象被験者の記載は、被験者識別コードを付してそれを用いるなど第三者が個人を特定できないよう個人情報保護について十分配慮する。登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行う。
- 本研究の結果が公表される場合にも同様に被験者の個人情報を保護する。

15.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本プロトコールを遵守し試験を実施する。

15.5　研究責任医師、実施医療機関の要件

15.5.1 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

研究責任医師は、本試験への参加に先立って「実施医療機関の要件確認シート」を研究事務局を通じて研究代表医師に提出する。

実施医療機関の要件確認シート		
要件項目	要・不要の条件など	定める要件の補足説明(この列はプロトコール固定時には削除)、
Ⅰ 研究責任医師の要件		
資格	要(　　)・不要	診療に当たる研究責任医師の学会
資格などを指定する場合		
当該研究の技術の経験症例数	要(　　)・不要	当該技術の経験について経験症例数を求める場合に記載
その他		
Ⅱ 医療機関の要件		
診療科	要(　　)・不要	特定の診療科の存在を必須とする場合
実施診療科の医師数	要(　　)・不要	医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当

要件項目	要・不要の条件など 定める要件の補足説明	(この列は、プロトコール固定時には削除)
		該技術の経験症例数の観点例:経験年数〇年以上の△科医師が□名以上
病床数	要(床以上)・不要	特に指定がない場合には一律100床以上とする
緊急手術の実施体制	要・不要	
救急体制	要(自施設で対応可能、または提携している病院を記載)	本項目は何らかの体制を有することを必須とする
当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制がある	要	本項目は体制を有することを必須とする
臨床研究の相談窓口	要	本項目は相談窓口を有することを必須とする
その他	要( )・不要	遺伝カウンセリングが必要など

15.5.2 要件の確認手順

1) 新規申請時

① 研究代表医師は試験開始前に、本試験の参加施設へ「実施医療機関の要件 各施設確認シート」を送付する。

② 各施設の研究責任医師は、「実施医療機関の要件 各施設確認シート」に沿って自施設の体制が要件を満たしているか確認し研究事務局を通じて研究代表医師に提出する。研究代表医師は各施設が参加要件を満たしていることを確認する。

2) 試験実施中

試験開始後に参加施設を新たに追加する場合も、新規申請時と同様の手続きを行う。

また、研究責任医師は自施設の体制が15.5.1で定める要件を満たさなくなった場合、速やかに研究代表医師および研究事務局に報告する。

15.6 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することについて、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画 の提出、jRCTへの試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請※1、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCT への登録に対して責任を負い※2、研究事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第39 条第1 項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第24 条第1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials) https://jrct.niph.go.jp/

15.6.1 新規申請時の手続き

1) 研究代表医師が行う手続き

＜初回申請から試験開始までの手続き＞

① KHBOプロトコール審査委員会によるプロトコールの審査・承認を受ける (ver. 1.0)。

② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを研究事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。

□ 新規審査依頼書 (臨床研究に係る統一書式 2)
□ 実施計画 (省令様式第一)
□ 研究計画書 (本プロトコール) (疾病等発生時の対応を含む)
□ 説明同意文書
□ 医薬品等の概要を記載した書類 (プロトコール治療として用いる薬剤の添付文書等)
□ 研究分担医師リスト (臨床研究に係る統一書式 1)
□ 利益相反管理基準 (ガイダンス様式A)、利益相反管理計画 (ガイダンス様式E) (15.9 参照)
□ その他作成した場合に提出する書類 (KHBOプロトコール審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医

薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書（案））
③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコール、説明文書等の修正を行う。
※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応：プロトコールもしくは説明文書の修正を要する場は、その都度、研究事務局長の了承を得て修正版（ver. 1.01、ver. 1.02、ver. 1.03・・・）を作成する。
④研究事務局は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコールおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、保存する。
⑤研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。
⑥研究事務局は、実施計画に記載された全ての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録システムの運用が可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督のもとjRCT への登録申請を行う。
⑦研究事務局は、研究代表医師へjRCTの登録が完了した旨連絡する。研究代表医師はjRCT より実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣（認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ）へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師と研究事務局に情報提供する。
⑧ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、研究事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。研究事務局は、KHBO データセンターの登録システムを開始し、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。

2）各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーを研究事務局へ送付する。
また、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。

3）各参加医療機関での研究実施許可について

所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。
医療機関の研究実施許可書のコピーを研究事務局へ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は各施設の研究責任医師または次席研究責任医師が保管し、コピーは研究事務局が保管する。

15.6.2 試験開始後に研究計画に変更が生じる場合の手続き

1）研究代表医師が行う手続き

本試験の実施に際して、「15.6.1. 新規申請時の手続き」の＜初回申請から試験開始までの手続き＞より下記（1）、（2）、（3）いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「15.6.1. 新規申請時の手続き」の＜初回申請から試験開始までの手続き＞②、③、④に準ずる。研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに研究事務局へ連絡すること。研究事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよびjRCT への変更登録を支援する。

（1） プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合（改正・改訂にあたる場合）
（2） プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画（ jRCT 登録内容）を変更する場合
（3） 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

実施計画（jRCT 登録内容）の変更（届出）は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師および研究事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

＜変更前に認定臨床研究審査委員、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き＞

1. 実施計画の変更

（1）、（2）、（3）いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画（jRCT 登録内容）に変更が生じる場合、研究事務局は研究代表医師の監督のもとjRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

□ 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
□ 変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
□ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

※ 参加施設の入れ替えによりKHBO 協力施設へ移行する施設について：
協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。

＜変更後に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き＞

2. 進捗状況の変更

（2）実施計画（jRCT 登録内容）の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 （2）特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと研究事務局にてjRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

□ 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
□ 変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
□ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書 ）

3. 第1 症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第1症例登録日」を空欄で提出している。第1症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、研究事務局は研究代表医師の監督のもとjRCT の「第1症例登録日」を入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

□ 実施計画事項変更届書（省令様式第二）
□ 変更後の実施計画（jRCT の変更内容を出力したもの）
□ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書 ）

4. 厚生労働省令で定める軽微な変更 （認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要）

研究代表医師は、実施計画およびjRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書（省令様式第三）を提出する。

臨床研究法施行規則第42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

□ 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究を従事する者の変更を伴わないもの
□ 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

2) 各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

研究責任医師自身が所属する医療機関に変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および研究事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表医師および研究事務局に連絡する。

15.6.3 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する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。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 か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1 か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について（平成30 年2 月28 日医政経発0228 第1 号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228 第1 号 同研究開発振興課長通知）

15.7 効果・安全性評価委員会

実施施設や研究責任（担当）医師等から独立した委員会として、効果・安全性評価委員会を設置する。

研究代表医師または研究事務局は必要に応じ、試験実施の倫理的・科学的妥当性について効果・安全性評価委員会に諮問する。効果・安全性評価委員会は、試験の進行、安全性データおよび重要なエンドポイントを評価し、試験の継続の可否・試験計画の変更または試験の中止について答申する。

15.8 プロトコールの内容変更について

プロトコ-ル内容変更の際には、変更内容の認定臨床研究審査委員会（、厚生労働大臣への報告）への提出に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。効果・安全性評価委員会の承認後のプロトコ-ル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。効果・安全性評価委員会委員長により改正と分類された場合には、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、効果・安全性評価委員会委員長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による審査は行われない。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコールまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師は速やかに最新のプロトコールまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコールに従って試験を実施すること。

15.8.1 プロトコールの変更内容区分

1)改正

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連するプロトコ-ルの部分的変更は、効果・安全性評価委員会での審査承認後、研究事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコール内容を変更した場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するものの原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら試験代表医師は地方厚生局へ実施計画の変更届を提出すること。その後研究事務局より医療機関へ認定臨床研究

審査委員会の承認の通知を行い、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得る。許可が得られた場合、各医療機関の施設研究責任医師または施設コーディネーターは各医療機関の管理者の許可書のコピーを研究事務局へFAX送付し、原本は研究責任医師が保管する。この間、特に必要がなければ患者登録は停止しない。実際の発効日については、研究事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改正内容に従って試験を実施する。

2) 改訂

改訂とは、i）試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii）試験のprimary endpoint に実質的な影響を及ぼさない、iii）試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコールの変更。誤記または施設固有の情報に関する変更等によるプロトコールの変更、プロトコールの変更を伴わない各施設固有の情報に関する変更（実施計画やjRCT 登録内容の変更）および各施設の利益相反に関する変更等を含む。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。研究代表医師は改訂申請を効果・安全性評価委員会へ行い、効果・安全性評価委員会委員長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会委員長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わない。その後、研究事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う。

認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら、プロトコールのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載すること。発効日については、研究事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

この際、各医療機関では認定臨床研究審査委員会の承認日以降、発効日までに管理者の許可を得ること。プロトコール改訂については、医療機関の管理者への報告をもって許可とする手順をとっても良い。ただし、医療機関の規程により、こうした手順が取れない場合には発効日までに管理者の正式な許可を得ることとし、それまでに許可を得ることが難しい場合には研究事務局に連絡すること。

3) メモランダム/覚え書き

プロトコ-ル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコ-ルの補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後、速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

15.8.2 プロトコール改訂/改定時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明（改訂によるプロトコール治療やフォローアップ等の対応について）を行うこと。また、認定臨床研究審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

15.9 記録の修正・保存について

15.9.1 記録用紙の修正

試験開始後に、試験に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が見つかることが時にある。その場合、「観察検査項目およびその時期」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、KHBO データセンターと研究代表医師、研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコ-ル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコ-ル改訂とはしない。各施設の倫理審査委員会への報告の有無は施設の規定に従う。

15.9.2 記録の保存

研究代表医師、各施設の研究責任医師、研究分担者およびデータセンターは、当該臨床試験の実施に係る記録（文書及び電子記録）を試験終了後 5 年間保存する。保存すべき記録は、次の通りである。

記録の種類	研究代表医師	各施設の研究責任医師／研究分担者	データセンター
試験実施計画書 同意書および説明文書	○	○(写)	
研究分担医師リスト 実施医療機関の要件 各施設確認シート 利益相反管理基準 利益相反管理計画 その他作成した場合に提出する書類（KHBO プロトコール審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書（案）	○(写)	○(写)	○
認定臨床研究倫理審査委員会承認書	○	○(写)	○(写)
各参加医療機関の管理者の研究実施許可書	○(写)	○	○(写)
施設登録関連記録 施設登録依頼書 臨床検査値一覧		○	○(写)
施設登録完了連絡書		○(写)	○
患者登録票		○	○(写)
患者登録確認書		○(写)	○
原資料		○	
症例報告書		○(写)	○
データ照会表		○(写)	○
効果安全性評価委員会に関する記録	○		
データベース固定の連絡書	○		○(写)
試験終了／中止連絡書	○	○(写)	○(写)
最終報告書(論文)	○	○(写)	○(写)

16. 本試験に関わる利益相反（COI）について

16.1 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わるCOI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（平成30 年3 月2 日医政研発0302第１号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）（以下、ガイダンス）に従い以下のように管理する。

※ http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

COI 管理に用いる書式は、ガイダンスの最新版の書式を用いること。

□ 利益相反管理基準：様式A
□ 関係企業等報告書：様式B
□ 研究者利益相反自己申告書：様式C
□ 利益相反状況確認報告書：様式D
□ 利益相反管理計画：様式 E

1）新規申請時の手続き

利益相反管理基準

① 本試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準（様式A）を採用する。

利益相反の確認依頼

② 研究事務局は、プロトコール一次審査が開始された時点で、プロトコール治療として規定されている医薬品の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式B に当該企業との関わりを記入し、利益相反管理委員会委員長に記入内容の正確性の確認を依頼する。なお、本試験では、群間で異なる用い方をする医薬品を製造または販売する、もしくは製造または販売しようとする企業等を本試験と関わりのある企業等として同定し、これらの企業等との利益相反を管理することとする。

③ 利益相反管理委員会委員長は、研究事務局より受領した様式B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任医師または施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式B の記載内容の確認、様式C の作成、様式Eの作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、利益相反管理委員会委員長から様式一式を送付し、様式Cおよび様式E の作成を依頼する。

利益相反の確認（参加施設）

④ 各参加施設の施設研究責任医師または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者が利益相反状況確認報告書様式（B～E）に必要事項を入力し、研究事務局へメールまたはFAXにて登録する。利益相反状況確認報告書様式で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。

⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、利益相反管理委員会委員長から受領した様式B の記載内容の確認、様式C の作成、様式E の作成を依頼し、以降の同施設内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。

⑥ 研究責任医師は、利益相反管理委員会委員長から受領した様式のうち、様式B のQ2 からQ5 で該当する項目がないかどうか確認し、申告事項がある場合は1 週間以内に研究事務局を通じて利益相反管理委員会委員長に通知する。

⑦ 研究責任医師は、様式C の【研究者利益相反自己申告書（様式C）が必要な者】※の欄に、利益相反状況確認報告書で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式C の作成を依頼する。

※ 様式C に入力したこの入力情報は、様式E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト」（臨床研究法 統一書式1）に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本試験に関わることができない。

⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式A を提出する。

⑨研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果（様式D）の提供を受ける。

⑩研究責任医師は、様式A、様式B、および、自らとすべての研究分担医師の様式D の内容を確認して様式E を作成し、様式E と⑦で入手した「研究分担医師リスト」を研究事務局を通じて利益相反管理委員会委員長に通知する。利益相反管理委員会委員長は提出用紙に不備が見つかった場合は修正依頼を行い、再提出を求める。当該用紙が妥当と判断した場合、研究代表医師へ通知する。

利益相反の確認（参加施設外）

⑪研究事務局は、「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者を利益相反状況確認報告書 で登録する。

⑫ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式C に予め記載された企業等との関係について必要事項

を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式A および様式C を提出する。

⑬ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、所属機関から確認結果（様式D）の提供を受ける。

⑭ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式A、様式D の内容を確認し、様式E を作成して、様式E を研究事務局を通じて利益相反管理委員会委員長に通知する。利益相反管理委員会委員長は提出用紙に不備が見つかった場合は修正依頼を行い、再提出を求める。当該用紙が妥当と判断した場合、研究代表医師へ通知する。

プロトコール、説明文書への利益相反の記載

⑮ 研究代表医師および研究事務局は様式A および各参加施設から受領した様式E の内容を確認し、必要に応じてプロトコールおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反（研究COI）について正確に記載する。

認定臨床研究審査委員会の審査

⑯ 研究代表医師はすべての施設の様式E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

2）試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

⑰ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与（研究COI）が生じた場合

a. 様式 B のQ1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑮の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任医師および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコールおよび説明文書に新たに研究COI を追記する必要がある場合は、プロトコール改訂を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

b. 様式 B のQ2 からQ5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式B の該当箇所の記載を変更し、様式E を更新して研究代表医師および研究事務局に送付する。様式E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコール改訂を行い、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

⑱ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与（個人COI）が生じた場合、利益相反申告者は、⑧から⑩または⑫から⑭の手続きを繰り返す。ただし、様式E に変更がない場合は、これらの手続きは各施設で行うものの、研究代表医師および研究事務局への送付は行わない。変更後の様式E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

3）定期報告時の手続き

⑲ 研究代表医師は、研究COI と個人COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

16.2 KHBO各種委員会、KHBO データセンター/研究事務局スタッフのCOI について

本試験に関わるKHBO 各種委員会の委員や事務局、KHBOデータセンター/研究事務局スタッフのCOI については、臨床研究法の管理基準に準じて本試験の利益相反委員長が管理する。

16.3 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、関西肝胆道オンコロジーグループの4 者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4 者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

17. 研究成果の発表方法

本試験終了後、研究代表医師は可及的速やかにその成果をまとめ、しかるべき英文誌及び学会に発表する。

18. 試験の費用負担

18.1 試験治療に関する費用

本試験に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、臨床試験期間中の観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

18.2 健康被害に対する補償

試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、施設代表医師あるいは担当医師および実施医療機関は、適切な治療その他必要な措置を含めた最善の処置を行うが、その治療は保険診療により行われる。また、試験の実施に起因する重度な健康被害が生じた場合に備え、臨床研究保険に加入する。

19. 研究組織

19.1 研究組織

本研究は、以下の施設の多施設共同で行う。

1）研究代表医師　　柳本　泰明

所属　神戸大学医学部附属病院　肝胆膵外科
〒650-0017　神戸市中央区楠町 7-5-2
TEL : 078-382-6302　FAX : 078-382-6307
E-mail : yanagimh@med.kobe-u.ac.jp

2）試験実施施設および施設の研究責任医師
別表参照のこと

19.2 データセンターおよび研究事務局

KHBO データセンター：登録業務およびモニタリング業務など

研究事務局：研究開始時の要件確認業務、認定臨床倫理審査委員業務、登録業務、モニタリング不適合管理業務、プロトコール改訂業務および利益相反管理業務などを行う。

大阪国際がんセンター　消化器検診部内　多施設研究管理室

〒541-8567　大阪市中央区大手前 3-1-69

TEL 06-6945-1181(内線 6383)

FAX 06-6945-1389

受付時間　月～金　09:00-17:00

19.3 統計解析責任者

金沢大学附属病院　先端医療開発センター　教授 吉村 健一

19.4 効果安全性評価委員

効果・安全性評価委員は、臨床試験の進行、安全性データおよび重要な有効性エンドポイントを評価し、

必要に応じて、臨床試験の継続、変更、または中止を勧告する。

委員長　三井記念病院　呼吸器内科　藤原　豊　E-mail：fujiwara-yutaka@mitsuihosp.or.jp

委員　　広島大学病院　肝胆膵外科　上村 健一郎

委員　　近畿大学病院　腫瘍内科　川上 尚人

19.5 監査委員会

委員長 福島県立医科大学附属病院 腫瘍内科 教授 佐治 重衡

監査担当者　NPO 法人関西オンコロジー支援グループ　研究支援 UNIT 萩本 啓文

19.6 利益相反(COI)管理委員会

委員長 国立がん研究センター中央病院　肝胆膵内科　森実　千種

20.参考文献

1. National Cancer Center Japan HP. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

2. Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Takada T, Miyazaki M, Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16:1-7.

3. Longnecker DS, Terhune PG. The case for parallel classification of biliary tract and pancreatic neoplasms. Mod Pathol 1996 Aug; 9(8): 828-37.

4. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Pancreatico-biliary malignancy: prevalence and risk factors. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 1-3.

5. Mezger J, Sauerbruch T, Ko Y, Wolter H, Funk C, Glasmacher A. Phase II study with gemcitabine in gallbladder and biliary tract carcinomas. Onkologie 1998; 21: 232-4.

6. Valencak J, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Krauss G, Greul R, et al. Gemcitabine for the treatment of advanced biliary tract carcinomas:Evaluation of two different dose regimens. Onkologie 1999; 22: 498-501.

7. Raderer M, Hejna MHL, Valencak JB, Kornek GV, Weinländer GS, Bareck E, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil /leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced billiary cancer. Onkology 1999; 56: 177-80.

8. Dragovich T, Ramanathan RK, Remick S, Dyky MA, Wade-Oliver KT, Jacobs S, et al. Phase II trial of a weekly 150-minute gemcitabine infusion in patients with biliary tree carcinomas. Proceedings of the 36th ASCO Annual Meeting;2000 May 20-23;New Orleans, USA .

9. Dobrila-Dintinjana R, Kovać D, Depolo A, Uravić M, Dintinjana M. Gemcitabine in patients with nonresectable cancer of the biliary system or advanced gallbladder cancer. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2476 .

10. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, Lorenz M, Manns M. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. Hepato-Gastroenterology 2001; 48: 783-9.

11. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B, Orlandi L, Yañez M, Gamargo C, et al. Gemcitabine (GEM) in advanced biliary tract cancer (ABTC).Experience from Chile and Argentina in phase II trials. Proceedings of the 37th ASCO Annual Meeting;2001 May 12-15; San Francisco, USA.

12. Gallardo J, Rubio B, Fodor M, Ahumada M. Gemcitabine in gallbladder cancer: clinical benefit assessment. Proceedings ot the 38th ASCO Annual Meeting;2002 May 18-21;Orlando.USA.

13. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Verderame F, Borsellino N, Mauceri G, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study[correspondence]. J Clin Oncol 2001 Oct 15; 19(20): 4089-91.

14. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Ann Oncol 2001 Feb; 12(2): 183-6.

15. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol 2001 Oct; 12(10): 1403-6.

16. Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su W. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. Chemotherapy 2003 Jun; 49(3): 154-8.

17. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs 2004 Apr; 22(2): 193-8.

18. Eng C, Dragovich T, Kindler HL. Phase II trial of gemcitabine as a weekly 150-minute infusion for previously untreated advanced biliary tree carcinomas. J Investigative Med 2000; 48(5): 266A.

19. Weissmann A, Ludwig H. Intraarterial gemcitabine for treatment of inoperable pancreatic and cholangiocarcinoma. Proceedings of the 35th ASCO Annual Meeting;1999 May 15-18;Atlanta.USA.

20. Eckel F, Lersch C, Assmann G, Schulte-Frohlinde E. Toxicity of a 24-hour infusion of gemcitabine in biliary tract and pancreatic cancer: a pilot study. Cancer Invest 2002; 20(2): 180-5.

21. Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35(2):68-73.

22. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 22(4 Suppl 11): 72-79, 1995.

23. Juan Valle, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. New Engl J Med 2010;362: 1273-81.

24. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus gemcitabine plus cisplatin combination therapy in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1113, FUGA-BT). Journal of Clinical Oncol. 2018: 36;suppl 205-205.

25. D. Sakai, M. Kanai, S. Kobayashi, H. Eguchi, H. Baba, S. Seo, A. Taketomi, T. Takayama, H. Yamaue, C. Ishioka, M. Sho, Y. Takeyama, J. Fujimoto, M. Toyoda, J. Shimizu, T. Goto, K. Yoshimura, E. Hatano, H. Nagano, T. Ioka. Randomized phase III study of Gemcitabine, Cisplatin plus S-1 (GCS) versus Gemcitabine, Cisplatin (GC) for Advanced Biliary Tract Cancer (KHBO1401-MITSUBA) Annals of Oncol. 2019; 29: suppl 8.

26. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, Corrie P, Falk S, Wasan HS, Ross PJ, Wall LR, Wadsley J, Evans T.R, Stocken D, Praseedom R, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater JA. Adjuvant Capecitabine May Extend Survival in Biliary Tract Cancer J Clin Oncol. 2017; 35:supp 4006.

27. K Yamanaka, E Hatano, M Kanai, et al. A single-center analysis of the survival benefits of adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer. Int J Clin Oncol 2014;19:485-489

28. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. JCO 2012; 30(16): 1934-40.

29. Tadahiro Takada, et al. Is Postoperative Adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A Phase III Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial in Patients with Resected Pancreaticobiliary Carcinoma. Cancer 2002;95:1685-1695.

30. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, Carter R, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA 2012; 308(2): 147-156

31. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, Kaneoka Y, Yamamoto M, Ambo Y, Shimizu Y, Ozawa F, Fukutomi A, Ando M, Nimura Y, Nagino M; Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) Study Group. Br J Surg. 2018; 105:192-202.

32. A randomized Phase III trial of adjuvant S-1 therapy vs. observation alone in resected biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1202, ASCOT).Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, Mizusawa J, Eba J, Okusaka T, Ishii H, Fukuda H, Furuse J; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group. Jpn J Clin Oncol.2018;48:392-395.

33. M Toyoda, T Ajiki, Y Fujiwara, et al. Phase I study of adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy (KHBO1004). Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:1295-301.

34. Yanagimoto H, Toyokawa H, Sakai D, Wada H, Satoi S, Yamamoto T, Nagano H, Toyoda M, Ajiki T, Satake H, Tsuji A, Miyamoto A, Tsujie M, Takemura S, Yanagihara K, Ioka T. A phase I study for adjuvant chemotherapy of gemcitabine plus S-1 in patients with biliary tract cancer undergoing curative resection without major hepatectomy (KHBO1202). Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81:461-468.

35. Simon R, Wines RE, Ellenbergz SS. Randomized phase II clinical trials.

Cancer treatment reports 1985;69(12):1375-1381.

21 付表

21.1.　付表-1 ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

1964 年 6 月　　第 18 回 WMA 総会(ヘルシンキ、フィンランド)で採択

1975 年 10 月　　第 29 回 WMA 総会(東京、日本)で修正

1983 年 10 月　　第 35 回 WMA 総会(ベニス、イタリア)で修正

1989 年 9 月　　第 41 回 WMA 総会(九龍、香港)で修正

1996 年 10 月　　第 48 回 WMA 総会(サマーセットウェスト、南アフリカ)で修正

2000 年 10 月　　第 52 回 WMA 総会(エジンバラ、スコットランド)で修正

2002 年 10 月　　WMA ワシントン総会(アメリカ合衆国)で修正(第 29 項目明確化のため注釈追加)

2004 年 10 月　　WMA 東京総会(日本)で修正(第 30 項目明確化のため注釈追加)

2008 年 10 月　　WMA ソウル総会(韓国)で修正

2013 年 10 月　　WMA フォルタレザ総会(ブラジル)で修正

序文

1.　　世界医師会(WMA)は、特定できる人間由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則の文書としてヘルシンキ宣言を改訂してきた。

本宣言は全体として解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れて適用されるべきである。

2.　　WMA の使命の一環として、本宣言は主に医師に対して表明されたものである。WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対してもこれらの諸原則の採用を推奨する。

一般原則

3.　　WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は、医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。

4.　　医学研究の対象とされる人々を含め、患者の健康、福利、権利を向上させ守ることは医師の責務である。医師の知識と良心はこの責務達成のために捧げられる。

5.　　医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである。

6.　人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）を改善することである。最善と証明された治療であっても、安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。

7.　医学研究はすべての被験者に対する配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。

8.　医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。

9.　被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは医学研究に関与する医師の責務である。被験者の保護責任は常に医師またはその他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者に移ることはない。

10.　医師は、適用される国際的規範および基準はもとより人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律、規制上の規範ならびに基準を考慮しなければならない。国内的または国際的倫理、法律、規制上の要請がこの宣言に示されている被験者の保護を減じあるいは排除してはならない。

11.　医学研究は、環境に害を及ぼす可能性を最小限にするよう実施されなければならない。

12.　人間を対象とする医学研究は、適切な倫理的および科学的な教育と訓練を受けた有資格者によってのみ行われなければならない。患者あるいは健康なボランティアを対象とする研究は、能力と十分な資格を有する医師またはその他の医療専門職の監督を必要とする。

13.　医学研究から除外されたグループには研究参加への機会が適切に提供されるべきである。

14.　臨床研究を行う医師は、研究が予防、診断または治療する価値があるとして正当化できる範囲内にあり、かつその研究への参加が被験者としての患者の健康に悪影響を及ぼさないことを確信する十分な理由がある場合に限り、その患者を研究に参加させるべきである。

15.　研究参加の結果として損害を受けた被験者に対する適切な補償と治療が保証されなければならない。

リスク、負担、利益

16.　医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。

17.　人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。

リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

18.　リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持てない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。

潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。

社会的弱者グループおよび個人

19. あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。

すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けるべきである。

20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に応えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。

科学的要件と研究計画書

21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要に応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。

22. 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。

研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。

臨床試験の場合、この計画書には研究終了後条項についての必要な取り決めも記載されなければならない。

研究倫理委員会

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならず、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。

研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

プライバシーと秘密保持

24. 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない。

インフォームド・コンセント

25.　医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。

26.　インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。

被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。

医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。

27.　研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。

28.　インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォームド・コンセントを与える能力がある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

29.　インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。

30.　例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられ　ない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。

31.　医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。

32.　バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特定が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、医師は収集・保存および／または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない。このような研究に関しては、同意を得ることが不可能か実行できない例外的な場合があり得る。このような状況では研究倫理委員会の審議と承認を得た後に限り研究が行われ得る。

プラセボの使用

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない:

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる;あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合。

この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

研究終了後条項

34. 臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された治療を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。

研究登録と結果の刊行および普及

35. 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。

36. すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負っている。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。すべての当事者は、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。

臨床診療における未実証の治療

37. 個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、医師の判断において、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない。

21.2.付表-2 共用基準値（臨床検査値）およびグレード判定運用基準

1. 共用基準値一覧(臨床検査基準値)

末梢血液一般			基準値範囲	
項目名	略語	単位	男性	女性
白血球数	WBC	/mm^3	3,300～8,600	
好中球数※	Neut	/mm^3	2,000～	
リンパ球数※	Lym	/mm3	1,000～	
赤血球数	RBC	/mm^3	435×104～555×10^4	386×104～492×10^4
ヘモグロビン	Hb	g/dL	13.7～16.8	11.6～14.8
ヘマトクリット	Ht	%	40.7～50.1	35.1～44.4
平均赤血球容積	MCV	fL	83.6～98.2	
平均赤血球色素量	MCH	pg	27.5～33.2	
平均赤血球血色素濃度	MCHC	g/dL	31.7～35.3	
血小板数	PLT	/mm3	15.8×104～34.8×104	

生化学一般			基準値範囲	
項目名	略語	単位	男性	女性
総蛋白	TP	g/dL	6.6～8.1	
アルブミン	Alb	g/dL	4.1～5.1	
グロブリン	Glb	g/dL	2.2～3.4	
アルブミン、グロブリン比	A/G		1.32～2.23	
尿素窒素	BUN	mg/dL	8～20	
クレアチニン	CRE	mg/dL	0.65～1.07	0.46～0.79
尿酸	UA	mg/dL	3.7～7.8	2.6～5.5
ナトリウム	Na	mEq/L	138～145	
カリウム	K	mEq/L	3.6～4.8	
クロール	Cl	mEq/L	101～108	
カルシウム	Ca	mg/dL	8.8～10.1	
無機リン	P	mg/dL	2.7～4.6	
マグネシウム※	Mg	mg/dL	1.8～	
鉄	Fe	μg/dL	40～188	
グルコース	GLU	mg/dL	73～109	
中性脂肪	TG	mg/dL	40～234	30～117
総コレステロール	TC	mg/dL	142～248	
HDL-コレステロール	HDL-C	mg/dL	38～90	48～103

LDL-コレステロール	**LDL-C**	mg/dL	65～163	
総ビリルビン	**T-Bi l**	mg/dL	0.4～1.5	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	**AST**	U/L	13～30	
アラニンアミノトランスフェラーゼ	**ALT**	U/L	10～42	7～23
乳酸脱水素酵素	**LDH**	U/L	124～222	
アルカリフォスファターゼ	**ALP**	U/L	106～322	
γグルタミルトランスペプチターゼ	**γGT**	U/L	13～64	9～32
コリンエステラーゼ	**ChE**	**U/L**	240～486	201～421
アミラーゼ	**AMY**	U/L	44～132	
クレアチン・ホスホキナーゼ	**CK**	U/L	59～248	41～153
C反応性蛋白	**CRP**	mg/dL	0.00～0.14	
免疫グロブリン	**IgG**	mg/dL	861～1,747	
免疫グロブリン	**IgA**	mg/dL	93～393	
免疫グロブリン	**IgM**	mg/dL	33～183	50～269
補体蛋白3	**C3**	mg/dL	73～138	
補体蛋白4	**C4**	mg/dL	11～31	
ヘモグロビンA1c	**HbA1c**	% (NGSP)	4.9～6.0	

腫瘍マーカー※	単位	基準値範囲（基準値上限）
AFP	ng/mL	～10
CA125	U/mL	～35
CA15-3	U/mL	～25
CA19-9	U/mL	～37
CEA	ng/mL	～5
NSE	ng/mL	～10
SCC	ng/mL	～1.5

出典：日本臨床検査標準協議会、※は JCOG 運営委員会による決定

2. グレード判定における運用基準

1）貧血

CTCAE v4.0では、Grade 3の定義に事象評価が加わり、Grade 4の定義が数値評価から事象評価へと変わ

ったが、いずれもCTCAE v3.0と同じ数値評価を用いる。

	（男性）	（女性）	
Grade 1	＜13.7－10 g/dL	＜11.6－10 g/dL	
Grade 2	＜10－8 g/dL	＜10－8 g/dL	（男女共通）
Grade 3	＜8.0－6.5 g/dL	＜8.0－6.5 g/dL	（男女共通）
Grade 4	＜6.5 g/dL	＜6.5 g/dL	（男女共通）

2）低アルブミン血症

CTCAE v4.0では、Grade 4の定義が新たに設けられたが、JCOGでは、CTCAE v3.0を踏襲し、Grade 4は定義しない。

Grade 1 ＜4.1－3 g/dL
Grade 2 ＜3－2 g/dL
Grade 3 ＜2 g/dL
Grade 4 －（定義せず）

3）クレアチニン増加

CTCAE v4.0では、ベースラインからの変化を評価する基準が加わったが、CTCAE v3.0を踏襲し、（共用）基準値上限を基準にして絶対値で評価する。

	（男性）	（女性）
Grade 1	＞1.07－1.605 mg/dL	＞0.79－1.185 mg/dL
Grade 2	＞1.605－3.21 mg/dL	＞1.185－2.37 mg/dL
Grade 3	＞3.21－6.42 mg/dL	＞2.37－4.74 mg/dL
Grade 4	＞6.42 mg/dL	＞4.74 mg/dL