

患者さんへ

胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する
内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン
+デュルバルマブ（MEDI4736）治療の
安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験への
参加をお願いするための説明文書ならびに同意書

目次

1. はじめに	2
2. 臨床研究について	2
3. あなたの病気と治療法について	3
4. この研究の目的と意義	3
5. あなたにこの研究への参加をお願いする理由	3
6. 研究の方法	6
7. 予想される利益と不利益	12
8. この研究に参加されている間のお願い	17
9. 研究を中止する場合	17
10. 試験治療を完了、または中止した後の治療	18
11. 研究の参加に関わる費用	18
12. 健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供について	19
13. この研究に参加しない場合の治療法について	19
14. 自由意思による研究への参加といつでも同意が撤回できること	19
15. 研究に関する情報開示	20
16. 個人情報の取り扱い	20
17. 試料・情報の保管及び廃棄	21
18. 試料・情報の二次利用	21
19. 利益相反について	22
20. 認定臨床研究審査委員会について	22
21. 研究の体制	23
22. 相談窓口	24

1. はじめに

この説明文書は、あなたに『胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（MEDI4736）治療の安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験』という研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由意思に基づき本研究へ参加するかどうかを判断していただくための文書です。

この説明文書をお読みになり、これからお話する内容を聞かれた後、よく考えて、この研究に参加するかどうかを決めてください。たとえ参加されなくても、今後の診療に不利益となることはありません。お返事は今すぐでなくてもかまいませんし、この説明文書をお持ち帰りになり、ご家族の方などにご相談されてもかまいません。また、分からないことは遠慮なく研究担当医師に質問してください。研究に参加してもよいと思われた場合には、同意書に同意日の記入と署名をお願いします。

なお、この研究計画は、公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会（「20. 認定臨床研究審査委員会について」をご参照ください）で審査して承認され、当院の管理者の許可を得ています。また、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。

2. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い時間をかけて進歩・発展し、現在の方法が確立されました。より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、多くの研究による検討が必要ですが、この中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあり、これらを「臨床研究」と呼びます。臨床研究はご参加いただく方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究は治療法の開発段階によって3段階に分けられます。

主としてその治療法が安全であるかどうかを検討する第Ⅰ相試験、その治療法が有望であるかどうかを検討する第Ⅱ相試験、そしてその治療法が従来標準とされていた治療法に匹敵するか、あるいはそれより優れているかを検討する第Ⅲ相試験です。

今回あなたに参加をお願いする臨床研究は第Ⅱ相試験で、現在、日本で胆道癌の患者さんに行われている一般的な治療法の中から、患者さんにとってよりよい治療法を調べるために実施するものです。

3. あなたの病気と治療法について

あなたの病気は、閉塞性の黄疸（おうだん）を伴う薬物療法が必要な胆道癌です。胆道癌は、胆道に発生する癌であり、肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆のう癌、乳頭部癌に分類されます。現在、その治療法として、ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（免疫チェックポイント阻害剤）を用いた化学療法（GCD）がおこなわれています。また、胆道癌では癌の進行に伴い胆道に閉塞が生じるため、進行胆道癌の 50%以上に閉塞性黄疸を認めます。この場合、閉塞性黄疸により肝機能が低下し、そのままでは化学療法を行うことが困難となるため、化学療法前に、黄疸解除の処置として胆道ドレナージ術が第一選択として行われます。胆道ドレナージにおいては、胆汁の出口である乳頭から内視鏡を用いてステントを挿入する内視鏡的胆道ドレナージ術が一般的に用いられます。

4. この研究の目的と意義

最近の研究で、ステント挿入前に、非電離放射線であるラジオ波を利用したラジオ波焼灼術（RFA）を腫瘍により閉塞している部分に行うことで、ステントがより長く開存することが報告されています。また他の研究で、マウスの大腸癌肝転移モデルにおいて、免疫チェックポイント阻害剤に RFA を併用することで、T 細胞免疫応答増強を介した生存期間が延長されることも報告されています。そこでこの研究では、胆道癌による閉塞性黄疸に対して胆道ドレナージ術を施行し、ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（免疫チェックポイント阻害剤）を行う患者さんに、RFA による治療を追加することによる副作用等の安全性およびどの程度効果があるかを確認する予定です。

5. あなたにこの研究への参加をお願いする理由

この研究は、以下の基準を満たす方に参加をお願いしています。あなたはそれに当てはまる可能性があります。この研究に参加することにご同意いただけたら、まず初めに決められた検査を行い、今のお身体の状態がこの研究に参加いただける基準を満たしているかどうか調べさせていただきます。

◆この研究に参加いただける条件

1. 同意取得時の年齢が18歳以上である患者さん。
2. 肝外胆管癌及び胆のう癌を含む、切除不能な進行又は転移性の胆道系腺癌であることが確認されている患者さん。ただし、乳頭部癌を除く。
3. 胆道系腺癌による閉塞性黄疸に対して胆道ドレナージ術が実施されてお

- り、ドレナージ後の血清ビリルビンが基準値上限（ULN）の2.0倍以下である患者さん。
4. 3か月以上の予後が期待される患者さん。
 5. 経乳頭的にRFA可能な患者さん。
 6. （初期診断時に切除不能又は転移性となった場合）未治療の胆道癌を有する患者さん。
 7. （根治目的の手術を行った場合）6カ月超を経過した後に再発した患者さん、及び術後補助療法（化学療法及び／又は放射線療法）の終了後6カ月超を経過した時点で再発した患者さん。
 8. 世界保健機関（WHO）/ECOG PSが0又は1である患者さん。
 9. 1つ以上の病変が認められた患者さん。
 10. 他の抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1及び抗PD-L2抗体等の免疫療法を受けたことがない患者さん。ただし治療目的で使用される抗癌ワクチンを除く。
 11. 下記の条件を満たす患者さん。
 - ・ ヘモグロビン $\geq$ 9.0 g/dL
 - ・ 好中球絶対数 $\geq$ 1500/ μ L
 - ・ 血小板数 $\geq$ 10×10^4 / μ L
 - ・ ALT 及びAST がULN の2.5倍以下。肝転移を認める患者さんについては、ALT及びASTがULNの5倍以下。
 - ・ 24 時間畜尿に基づく、又は下記のCockcroft-Gault式（実際の体重使用）により算出したクレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者さん。
男性： $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
女性： $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
 - ・ 国際正規化比（PT INR） $\leq$ 2.0
 12. 体重 $>$ 30kgの患者さん。
 13. 同意説明文書及び研究計画書に記載されている要件及び制限の遵守する能力があり、同意説明文書に本人自筆による署名をした患者さん。

◆この研究に参加いただけない条件

1. ファーター膨大部（十二指腸乳頭部）に発生した腫瘍を認める患者さん。
2. Bismuth TYPE IV 型の腫瘍を認める患者さんまたは腫瘍が肝内胆管のみに存在する患者さん。

3. 心臓ペースメーカーが埋め込まれている患者さん。
4. Billroth II または Roux-en-Y 再建術※1が実施されている患者さん。
5. 肝臓の移植歴がある患者さん。
6. 自己免疫疾患又は炎症性疾患が確認された患者さん。
7. 治癒していない感染症、うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈、間質性肺疾患（ILD）、下痢を伴う重篤な慢性胃腸疾患などのコントロール不良の併発疾患を有する患者さん。
8. 別の原発性悪性腫瘍に罹ったことがある患者さん。ただし、以下は除く。
 - ・根治を目的に治療を実施し、本試験治療開始前5年以上活動性が確認されず、再発のリスクが低い悪性腫瘍。
 - ・十分に治療され、疾患のエビデンスがない黒色腫以外の皮膚癌又は悪性黒子。
 - ・十分に治療され、疾患のエビデンスがない上皮内癌。
9. 軟髄膜癌腫症に罹ったことがある患者さん。
10. 活動性の原発性免疫不全症に罹ったことがある患者さん。
11. 現在、結核又はヒト免疫不全ウイルスなど感染症に罹患している患者さん。
12. 過去の抗癌治療による副作用が消失していない患者さん。
13. 脳転移又は脊髄圧迫を有する患者さん。
14. ゲムシタビン、シスプラチン、デュルバルマブ、又はその添加剤に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者さん。
15. 癌治療のために何らかの化学療法、試験薬投与、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者さん
16. 術後補助療法として施行された放射線以外の放射線療法を受けたことがある患者さん。
17. 初回試験薬投与前30日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。
（試験薬投与期間中及び試験薬の最終投与後最大90日間は、生ワクチンの接種不可となる）。
18. 初回試験薬投与前28日以内に、大手術を施行された患者さん。
19. 免疫抑制剤を現在使用中の患者さん又は初回試験薬投与前14 日以内に使用したことのある患者さん。
20. 本研究と同時に他の臨床試験に参加している患者さん。
21. 妊娠中又は授乳中の女性患者さん、又は生殖能を有する男性患者又は女性患者で、スクリーニングから最終投与 90 日後まで有効な避妊法を使用する意思のない患者さん。

- 22. 活動性のHBV感染症（B型肝炎）に罹患している患者さん。
- 23. C型肝炎ウイルス（HCV）活動性の感染症に罹患している患者さん。
- 24. 研究の手順、制限、及び要件を遵守することができない患者さん。
- 25. 研究責任医師（分担）医師が、試験実施が不適格と判断した患者さん。

※1：胃がん患者さんに実施される手術の1つです。

6. 研究の方法

（1）研究期間と参加人数

この研究は全国 10 施設で実施し、38 人にご参加いただく予定です。研究の実施予定期間は2023年9月から2026年3月までを予定しています。あなたに研究に参加していただく期間は同意いただいた日から2025年3月までの予定です。

（2）治療法

本研究に登録後の治療のながれを以下に示します。

1. 登録後 14 日以内に 1 度目の内視鏡的 RFA を実施します。あわせてステントの挿入（すでにステントが挿入されている方は、ステントの入れ替え）をします。
2. RFA による治療の影響が落ち着いたのを確認してから、ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブによる薬物治療を実施します。
3. 1 度目の内視鏡的 RFA 実施の 3 か月後に、薬物療法を中断し、2 度目の RFA を実施します。
4. RFA による治療の影響が落ち着いたのを確認してから、ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブによる薬物治療を再開します。ただし、薬物療法の 9 サイクル以降は、デュルバルマブ単独での治療を継続します。

(3) スケジュール（検査内容含む）

表 1：同意取得～1 回目の RFA 後 71 日までのスケジュール

	同意取得日	スクリーニング期間	登録日	初回 RFA 実施日	初回 RFA 実施翌日	GCD の 1 サイクル目			2 サイクル目以降の GCD の各コース			※3	中止時	追跡期間
						Day 1	Day 8	Day 15	Day 1 ※2	Day 8	Day 15			
RFA①実施後の日数			-14 ～0	0	1	1～14 ※1						71		原疾患の増悪後、3 ヶ月ごと
RFA②実施後の日数														
同意取得	●													
患者基本情報		●												
登録			●											
身長・体重		●				● ※8	● ※8		● ※8	● ※8				
WHO/EOCG PS		●												
自覚症状・他覚所見		●				●	●		●	●				
併用禁止薬・併用禁止療法の確認				●		●	●		●	●				
有害事象の収集														
採血検査項目														
血液学検査	白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数※4		●		●	●	●		●	●				
	PT ※4		●		●									
生化学検査	総ビリルビン、AST、ALT、ALP、AMY、BUN、血清クレアチニン、CRP ※4		●		●	●	●		●	●				
	総蛋白、血清アルブミン、LDH、Na、K、Cl、Ccr ※4		●			●	●		●	●				
	血糖値 ※4					●	●		●	●				
	TSH、FT4、FT3		●											
	HCV 抗体、HBs 抗原		● ※5											
	CEA、CA19-9 ※4		●			●※6			●※6					
12 誘導心電図			●※9											
腫瘍病理組織の提供					●※10									
治療状況収集項目														
RFA 治療状況				●										
D 投与						●			●					
GC 投与						●	●		●	●				
GCD 治療状況						●	●		●	●				
ステント閉塞の有無														
中止日/中止理由													●	
転帰調査														●
腫瘍評価 (RECIST 第 1.1 版)			●※7	試験中の腫瘍評価は、画像検査により腫瘍が増悪していると判定されるまで試験治療開始後、登録日を起点として 8 週±2 週ごとに実施します。この試験中の画像検査スケジュールは、試験治療の延期に関わらず、予定どおりに実施します。										

表 2：2 回目の RFA 以降のスケジュール

		2 回目 RFA 実施日	2 回目 RFA 実施翌日	2 回目 RFA 後の GCD 最初のコース			GCD の各コース (8 コースまで)			D 単独継続コース				中止時	追跡期間
				Day 1	Day 8	Day 15	Day 1 ※2	Day 8	Day 15	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22		
RFA①実施後の日数		84 (-14~ +21)													原疾患の 増悪後、 3 ヶ月ごと
RFA②実施後の日数		0	1	1~ 14 ※1											
自覚症状・他覚所見				●	●		●	●		●					
体重測定				●	●		●	●		●					
併用禁止薬・併用禁止療法の確認		●		●	●		●	●		●					
有害事象															
採血検査項目															
血液学的検査	白血球数、赤血球数、 好中球数、リンパ球数、 ヘモグロビン、血小板数 ※4	●	●	●	●		●	●		●					
	PT ※4	●													
生化学検査	総ビリルビン、AST、 ALT、ALP、AMY、 BUN、血清クレアチニ ン、CRP ※4	●	●	●	●		●	●		●					
	総蛋白、血清アルブミ ン、LDH、Na、K、Cl Ccr ※4			●	●		●	●		●					
	血糖値 ※4			●	●		●	●		●					
	CEA、CA19-9 ※4			●※6			●※6			● ※6					
腫瘍病理組織の提供		●※10													
治療状況収集項目															
RFA 治療状況		●													
D 投与				●			●			●					
GC 投与				●	●		●	●							
GCD 治療状況				●	●		●	●		●					
ステント閉塞の有無															
中止日/中止理由														●	
転帰調査															●
腫瘍評価（RECIST 第 1.1 版）		試験中の腫瘍評価は、画像検査により腫瘍が増悪していると判定されるまで試験治療開始後、登録日を起点として 8 週±2 週ごとに実施します。この試験中の画像検査スケジュールは、試験治療の延期に関わらず、予定どおりに実施します。													

※1：各 RFA14 日目までに投与開始を原則とする。ただし、各 RFA28 日目までは、研究対象者の試験治療継続意思が確認できれば、試験治療として開始可能とする。

※2：各 2 回目以降のサイクル Day1 は、各 1 回目サイクル Day1 と同じ曜日±3 日以内に投与する。

※3:初回 RFA71 日目以降は、GCD の新たなサイクルに入らず中断する(実施中のサイクルは継続する)。

※4：試験治療期間中は、試験治療実施の当日治療前又は前日に実施、確認する。

※5：同意取得前 30 日目以内に当該検査を行っている場合には、最新のデータを使用可能とする。

※6：本腫瘍マーカーは、月に 1 回測定する。

※7：ベースラインの RECIST ver1.1 に基づく評価は、同意取得前を含め、登録前 28 日以内の胸部、腹部（肝臓全体及び両副腎を含む）、及び骨盤の CT 検査（望ましい）又は MRI 検査（両検査とも静注造影剤を用いた検査が望ましい）の画像により実施する。個々の患者の徴候・症状によっては、その他の解剖学的部位の画像検査も実施する。脳転移が疑われる患者では、脳の MRI 検査（推奨）又は CT 検査を実施すること（両検査とも静注造影剤を用いた検査が望ましい）。

※8：体重のみ測定する。

※9：同意取得前を含め、登録前 28 日以内のデータを許容する。

※10：試験治療開始前に採取された腫瘍の病理組織標本を提供する。

(4) 検査と観察項目

同意いただいた患者さんについて、下記の患者基本情報を診療録や、問診、検査の実施により収集させていただきます。ただし、一部血液検査およびCT検査（またはMRI検査）については、登録前に測定したデータがある場合、登録までの直近のデータを使用させていただく場合があります。

基本情報

- (1) 性別
- (2) 生年月日、年齢
- (3) 同意取得日
- (4) 診断日
- (5) 胆道癌に関する手術歴の有無
- (6) 使用中の以下薬剤の有無：抗血栓薬、内服ステロイド
- (7) 腫瘍部位
- (8) 腫瘍の性状

スクリーニング検査項目（登録前の観察・検査項目）

- (1) WHO/EOCG PS（全身状態の把握）
- (2) 身長（cm）、体重（kg）
- (3) 自覚症状・他覚症状の有無
- (4) 血液学的検査
白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、PT
- (5) 生化学的検査
総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、AMY、LDH、Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン、Ccr、HCV抗体※、HBs抗原※、CRP、CEA、CA19-9、TSH、FT4、FT3

※ 同意取得前30日目以内のデータがある場合は、直近のデータを使用させていただきます場合があります。

- (6) 12誘導心電図
なお、研究登録前 28 日以内のデータがある場合は、直近のデータを使用させていただきます場合があります。
- (7) CT 検査（望ましい）または MRI 検査
（両検査とも静注造影剤を用いた検査が望ましい）。
なお、研究登録前 28 日以内のデータがある場合は、直近のデータを使用させていただきます場合があります。

試験治療期間中の検査・観察・調査項目

① 内視鏡的RFA実施日

<実施前>

内視鏡的RFA実施当日または前日に以下の項目について確認致します。

(1) 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、PT

(2) 生化学検査

AST、ALT、ALP、総ビリルビン、AMY、BUN、血清クレアチニン、
CRP

(3) 併用禁止薬・併用禁止療法の有無

<実施後>

RFAの治療状況

<実施翌日>

(1) 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

(2) 生化学検査

AST、ALT、ALP、総ビリルビン、AMY、BUN、血清クレアチニン、
CRP

※RFA実施の翌日に採血を実施する。

② ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（化学療法：GCD）治療日

<実施前>

化学療法開始日当日または前日に、以下のすべての項目について確認致します。

(1) 自覚症状・他覚所見

嘔気、便秘、倦怠感、下痢、発熱、食欲低下、そう痒、皮疹、不眠、無気力、高血圧、腹痛、必要に応じてその他の有無

(2) 体重測定

(3) 血液学的検査

白血球数、赤血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

(4) 生化学的検査

総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、AMY、LDH、
Na、K、Cl、BUN、血清クレアチニン、Ccr、血糖値、CRP、
CEA、CA19-9（腫瘍マーカーに関しては月に1度実施いたします。）

(5) 併用禁止薬・併用禁止療法の有無

＜実施後＞

治療状況：投与日、投与量、減量の有無、減量理由、休薬の有無、休薬理由

試験治療終了・中止の検査・観察・調査項目

試験治療中止の有無、中止日、中止理由

追跡期間における検査・観察・調査項目

原疾患の悪化及び同意撤回以外の理由により試験治療を中止した場合は、原疾患の悪化が認められるまで、あるいは、来院継続が困難となるまで、試験治療中の評価スケジュールに則り画像評価を行います。

原疾患の悪化が確認された患者さんは、追跡調査に移行し3ヶ月ごとに病気に関する調査やステントの開存に関する調査（転帰調査）を行います。

探索的評価項目

腫瘍における免疫チェックポイント（PD-L1）の発現を測定するために、試験治療開始前までに採取された腫瘍の薄切病理組織標本を収集します。

なお、原則として本試験参加前に採取されたあなたの腫瘍組織標本を使用しますので、本試験の評価のみを目的とした新たな組織の採取は実施しません。

7. 予想される利益と不利益

（1）予想される利益

閉塞性黄疸を伴う切除不能胆道癌の患者さんに対して、標準治療法である GCD に内視鏡的 RFA を併用して用いることで予後改善、ステント開存期間の延長につながる可能性があります。

（2）予測される不利益

この研究で使用するゲムシタビン、シスプラチン、デュルバルマブというお薬はすでに市販されているものですが、どの薬剤にも副作用があり、その副作用が起こる可能性はどの方にも存在します。

以下に、今まで報告されている副作用について記載します。

副作用と考えられる症状が生じた場合は、研究担当医師までお知らせください。

GCD による有害事象

添付文書上の副作用

・ゲムシタビン塩酸塩

1) 重大な副作用

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%)〕等)、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)、肺水腫(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(頻度不明)、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)(頻度不明)

2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{注1)} 、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 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 ^{注2)}	嗜眠、しびれ	
皮膚	発疹	脱毛 ^{注2)} 、そう痒感	蕁麻疹	
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)		
血管障害		末梢性血管炎 ^{注2)}	末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛 ^{注2)} 、悪寒、味覚異常 ^{注2)} 、鼻出血、倦怠感 ^{注2)} 、浮	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	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

		腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛 ^{注 2)} 、ほてり、胸部不快感		リコール反応
--	--	---	--	--------

注 1) 膀胱癌の臨床試験 11 例における発現頻度である。

注 2) 国内におけるゲムシタビンとパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては 30%以上の頻度で認められている。

・シスプラチン

1) 重大な副作用

急性腎障害（頻度不明）、骨髄抑制（汎血球減少（頻度不明）、貧血（30.8%）、白血球減少（40.0%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（19.5%）等）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）、聴力低下・難聴（2.8%）、耳鳴（3.3%）、うっ血乳頭・球後視神経炎・皮質盲（すべて頻度不明）、脳梗塞（頻度不明）、一過性脳虚血発作（頻度不明）、溶血性尿毒症症候群（頻度不明）、心筋梗塞・狭心症・うっ血性心不全・不整脈（すべて頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）、消化管出血・消化性潰瘍・消化管穿孔（すべて頻度不明）、急性膀胱炎（頻度不明）、高血糖（頻度不明）、糖尿病の悪化（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）、静脈血栓塞栓症（頻度不明）

2) その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐 ^{注)} （85.3%）、食欲不振（74.6%）	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、麻痺等）、頭痛	痙攣	言語障害、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッテ徴候
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇		ビリルビン上昇、 γ -GTP 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、		テタニー様症状、

		カリウム、クロール、カルシウム、マグネシウム等の異常		血清リン異常
皮膚	脱毛（24.4%）		そう痒、色素沈着	紅斑
その他	全身倦怠感（42.0%）	発熱、吃逆	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、胸痛	注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇、高尿酸血症、脱水

注）処置として制吐剤等の投与を行う。

副作用の発現頻度は承認外の効能・効果及び用法・用量の症例を含む

・デュルバルマブ

1) 重大な副作用

間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）（4.9%）、大腸炎（1.4%）、重度の下痢（1.2%）、甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（6.5%）等）、副腎機能障害（副腎機能不全（1.1%）等）、下垂体機能障害（下垂体機能低下症（0.3%）等）、1 型糖尿病（0.3%）、肝機能障害・肝炎（AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.8%）、肝炎（2.7%）、硬化性胆管炎（頻度不明））、腎障害（尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.1%未満）、腎炎（0.2%）等）、筋炎（0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明）、心筋炎（0.2%）、重症筋無力症（0.1%）、免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、脳炎（0.1%未満）、Infusion reaction（1.9%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%）等）、神経障害（末梢性ニューロパチー（1.1%）、多発ニューロパチー（0.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等）

2) その他の有害事象

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症	皮膚炎	
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎、上気道感染	発声障害、インフルエンザ	
血液			発熱性好中球減少症	
口腔内			口腔カンジダ、歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）	口腔感染

内分泌		TSH 上昇、TSH 低下		尿崩症
腎・泌尿器			排尿困難	
消化器		下痢、腹痛	膵炎、消化管穿孔	
その他		発熱、筋肉痛、末梢性浮腫	寝汗	

同様に、内視鏡的 RFA の安全性はすでに確立されていますが、以下に、今まで報告されている合併症について記載します。

RFA に伴う合併症

添付文書上の副作用

・Habib Endo HPB カテーテル

1) 重大な有害事象

- ① 胃壁穿孔 ② 胆管穿孔

2) その他の有害事象

- ① 肝動脈の動脈瘤拡張 ② 膿瘍 ③ 壊死性感染 ④ 医原性熱傷、⑤膵炎、⑥急性胆管炎、⑦出血、⑧胆のう炎、⑨胆道閉塞

上の表はこれまでに行われた研究において報告されている副作用ですが、すべての患者さんにすべての副作用が現れるというわけではありません。またここであげた以外の新たな副作用が現れる可能性もあります。研究に参加してから、体調がいつもと違うと感じられた場合には、研究担当医師にご連絡ください。

用語説明（五十音順）

用語	説明
レールミッテ徴候	頸部を前屈させると背中から下方に電撃的な痛みが放散する現象のことです。
レイノー様症状	寒冷刺激や精神的ストレスに対する反応として手の一部に生じる血管の攣縮症状のことです。

また、この研究にご参加いただくと、有害事象が発生した際には診療等により来院回数が、研究にご参加されなかった場合よりも増えることがあります。

胆道癌に対するGCD、および内視鏡的RFAの安全性はそれぞれすでに確立されていますが、併用することに伴いGCD治療の有害事象やRFA実施による合併症の発現が増加する可能性があります。また、RFA後の肝機能の悪化が想定され、それに伴い化学療法GCDの開始、再開が遅れる可能性があります。リスクを最小限にするため、本研究では必要に応じて肝庇護薬の投与が許容・推奨されています。さらに、化学療法の開始遅延が15日以上となる場合は患者さんの試験治療を継続するか、意思確認するとともに、29日以上化学療法開始が遅延する場合は試験治療を終了することとしています。また、RFA実施の合併症により、胆道ステント挿入が困難になる可能性があります。本研究では、ステント挿入が困難となった場合でも胆管のむくみの改善を継続的に評価し、胆管のむくみ改善後はすみやかにステントを再挿入することといたします。

8. この研究に参加されている間のお願い

この研究に参加されている間は、次のことを守ってください。

- ① 処方された薬剤は、研究担当医師の指示に従って定められた用法用量できちんと服薬してください。
- ② 研究担当医師の指示に従って定期的に来院してください。
- ③ 新たに薬を使用される場合には前もってご相談ください。
- ④ 体調がいつもと違うと感じられた場合には、いつでも研究担当医師までご連絡ください。
- ⑤ この研究期間中は使用いただけない薬剤がありますので、担当医にご確認ください。
- ⑥ 治療中に新たに他院を受診される場合はお知らせください。
- ⑦ GCD 最終投与後、90 日までは避妊ください。後治療開始後の避妊の要否については、担当医師にお尋ねください。
- ⑧ 連絡先が変わった場合には、必ず研究担当医師までご連絡ください。

9. 研究を中止する場合

研究への参加に同意いただいた後でも、以下のような条件に当てはまる場合には、あなたの参加を途中で中止する場合があります。その場合、あなたの安全性を確認するために追加の検査を受けていただくことがあります。

- ① あなたが研究参加の同意を撤回した場合

- ② あなたが試験治療中止を希望した場合
- ③ 初回RFA28日目、または2回目RFA28日目までに化学療法を開始、または再開できない場合
- ④ 登録後に選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した場合
- ⑤ あなたが併用禁止薬、併用禁止療法を使用する必要が生じた場合
- ⑥ あなたが来院困難となった場合
- ⑦ あなたの妊娠が判明した場合、又は妊娠する意思がある場合。
- ⑧ 臨床的病勢進行、又は画像検査における癌の進行が認められ、あなたに試験治療継続による利益がないと研究責任（分担）医師が判断した場合
- ⑨ 有害事象※により試験治療の開始または継続が困難な場合
- ⑩ 研究自体が中止された場合
- ⑪ その他、研究責任医師、又は研究分担医師が研究の継続が不可能と判断した場合
- ⑫ 症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発などの理由により、研究の完遂が困難と判断された場合
- ⑬ 試験治療の継続によって得られる利益に対するリスクの割合が認容できないと判断された場合（本研究の安全性の知見、中間解析をおこなう場合はその結果等）
- ⑭ 論文や学会発表など、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、本研究の安全性に問題があると判断された場合、又は研究継続の意義がなくなったと判断された場合

※有害事象とは、本研究および試験治療との因果関係の有無に関わらず、研究に参加いただいている患者さんに生じた、好ましくない兆候などを言います。

10. 試験治療を完了、または中止した後の治療

試験治療の完了または中止後は担当医師が最善の治療を行います。

11. 研究の参加に関わる費用

臨床研究に参加することで発生する費用についてご説明します。

この臨床研究で使用する薬は、いずれも厚生労働省により胆道癌に対する治療の薬として承認され市販されています。試験治療に係る費用には健康保険が適用され、あなたには加入されている健康保険で定められている自己負担分を

お支払いいただきます。診察や検査についても、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくことになります。また、本研究では、研究に対して金銭的及びそれ以外による謝礼ならびに負担軽減費等の報酬は支払われません。

12. 健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供について

この臨床研究はこれまでにわかっていることに基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしあなたがこの研究に参加して副作用などの健康被害が生じた場合には、直ちに研究担当医師に相談してください。研究担当医師が適切に治療を行います。また、この研究は臨床研究保険に加入していますので、もしこの臨床研究が原因であなたに副作用などの健康被害が生じた場合は、臨床研究保険による補償の対象となり、死亡・後遺障害に対する補償金が支払われる可能性があります。ただし、その健康被害がこの研究と関係のない他の原因などで起こった場合や、患者さんの健康被害が虚偽の申告によるものであったり、患者さんに故意または過失があった場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。

なお、後のページにあります同意書に署名されますと、この健康被害補償についてもご了解いただいたことになります。健康被害があったと思われる場合やご不明な点などがございましたら、研究担当医師または「22. 相談窓口」にご確認ください。

13. この研究に参加しない場合の治療法について

あなたが本研究への参加を希望されない場合にも、担当医師があなたの全身状態や胆道癌の状態などに基づいて適切な治療法を提案いたします。

14. 自由意思による研究への参加といつでも同意が撤回できること

研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。あなたが、この研究への参加をお断りになっても、なんら不利益を被ることはありません。また、いったん参加に同意され、研究がはじまった後でも、理由の有無に関わらず、いつでも参加を取りやめることができます。その際にもなんら不利益を被ることはありません。

ただし、臨床研究の結果を論文として発表した後に同意を撤回される等、同意撤回の時期によっては、撤回等の措置を取ることができない場合があります。

15. 研究に関する情報開示

① 研究に関する新しい重要な情報が得られたとき

この研究の参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性がある
と判断される重要な有効性や安全性等に関する新しい情報が得られた場合には
速やかにお知らせします。その場合は、引き続き研究に参加されるかどうか、
改めてあなたの意思を確認させていただきます。

② 参加される患者さんが研究に関する資料を閲覧されたいとき

この研究に参加されている患者さんが研究に関する資料を閲覧されたい場合
には、研究に参加されている他の患者さんの個人情報などを保護し、また研究
の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書などの資料を閲覧してい
ただくことができます。ただし、希望された閲覧内容によっては、研究責任医師
と研究実施組織とが協議した上で、資料の一部のみの提示となる場合があるこ
とをあらかじめご了承ください。詳しくは「22. 相談窓口」にご相談くださ
い。

なお、この研究は「臨床研究法」に従い、厚生労働省が管理するシステムであ
る「臨床研究等提出・公開システム」(jRCT <https://jrct.niph.go.jp/>) で公
開されていますので、研究の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこと
ができます。

16. 個人情報の取り扱い

あなたの名前や個人を識別する情報は符号や番号により匿名化して管理され
るため、あなたの個人情報が外部へ漏れることはありません。

臨床研究はあらかじめ決められた手順で行われ、すべての情報が正確に報告
されなければなりません。こうしたことを確認するために、モニタリング担当者
や監査担当者が、あなたの医療記録（カルテ）などを閲覧することがあります。
また、認定臨床研究審査委員会や厚生労働省が閲覧する場合があります。あなた
がこの臨床研究に参加することに同意され、同意文書に署名されますと、上記の
閲覧に関してもご同意いただいたこととなりますので、あらかじめご了承ください。
このような閲覧に際しても、あなたの氏名や住所などの個人情報は適切に
保護され、一切公表されることはありません。

また、あなたが他の医療機関で治療を受けられた場合は、研究担当医師が他の
医療機関の医師へ電話や手紙で連絡を取り、使用された薬剤などについて医療

情報の提供を求める場合があります。

また、臨床研究の途中で臨床研究の参加をやめた場合でも、それまでに得られた情報は今回の臨床研究に関する情報として貴重な資料となりますので、あなたの個人情報を保護した上で使用させていただくこととなります。ただし、それまでに得られた臨床研究のデータの使用を望まれない場合には、研究担当医師にあなたの意思をお伝えください。

あなたから提供された病理組織検体は、匿名化し、外部測定機関である株式会社 LSI メディエンスに提出し測定されます。さらに、診療情報などのこの研究に関するデータは、共同研究機関である和歌山県立医科大学附属病院消化器内科に提供されます。また、疾病等および有害事象の安全性情報を資金提供者であるアストラゼネカ株式会社に提供されます。

臨床研究にご協力頂いた皆さんの治療結果やその他の診療情報は、この研究の結果としてまとめられた後、学会、医学雑誌、jRCT（臨床研究等提出・公開システム）などで公表されます。この際には、全てのデータは個人を特定できないように符号や番号により管理され、あなたの個人情報が当院以外の外部に漏れることは一切ありません。

17. 試料・情報の保管及び廃棄

収集された病理組織標本は、解析終了後、和歌山県立医科大学附属病院消化器内科において、本研究に係る論文等の発表 5 年後まで保管を行います。そのほか、この研究により得られた情報等は匿名化し、施設の基準に従って保存します。保管期間は研究が終了した日から 5 年間、又は、各実施医療機関で定められている保管期間のどちらか長い期間となります。（具体的に当院での保管期間をお知りになりたい場合は研究担当医にご確認をお願いします。）

その後、特定の個人を識別することができないような適切な方法で廃棄します。

18. 試料・情報の二次利用

この研究で得られた試料・情報を将来別の研究に使用させていただく場合があります。その際は、改めて研究計画が倫理審査委員会等で審査して承認され、管理者の許可を得て行われます。また、どのような情報を利用させていただくかなどの研究の概要について、当院ホームページなどに公開致します。あなたがホームページなどをご覧になって、その研究での使用を望まれない場合には、研究対象から除外させていただきますので、ホームページに記載されている問い合わせ先へその旨をご連絡ください。

19. 利益相反について

臨床研究を行うにあたり、主に企業との経済的な利害関係によって、公正で適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者に疑われる状態が生じることがあり、このような状態を「利益相反」と呼びます。公正で適正な判断が損なわれると、臨床研究の結果が特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲される可能性などが考えられるため、「利益相反」を開示し、適正に評価・管理することが求められています。

この研究は、アストラゼネカ株式会社から提供された研究費をもとに実施されます。また、この研究を行っている医師の中には、本研究で使用するイミフィンジ点滴静注（一般名：デュルバルマブ）の製造販売元であるアストラゼネカ株式会社より個人的利益を受け取っている医師が 1 名います。なお、個人的利益とは、給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇による収入等をいいます。ただし、これらの会社はこの研究の実施、データマネージメント、統計解析及び公表には一切関与しません。

研究責任医師および研究分担医師は利益相反の状態を開示するとともに、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会が審査・承認した利益相反管理基準および利益相反管理計画に基づき利益相反の管理を行い、研究実施にあたる公正性や適正性を保つように努めます。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

20. 認定臨床研究審査委員会について

この研究は、公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会によって、臨床研究計画の妥当性が評価されています。そこでは、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られることなどが検討され、計画が適切であることが審査され、最終的に承認されています。

認定臨床研究審査委員会は、設置機関内外の医学、薬学などの専門家に加え、倫理等の専門家や、設置機関とは利害関係のない外部委員が、倫理的、科学および医学的、薬学的観点から、研究を実施または継続することが適切であるかどうかについて調査、審議します。

また研究が行われている間も、次のような事項について医師から報告を受け

て、審査して意見を述べています。

- 研究の実施状況（1 年毎にまとめられたもの）
- 疾病等が起きた場合
- 研究計画書などに変更があった場合

名称：公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会（厚生労働大臣認定）

所在地：〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 8 1 1 - 1

ホームページアドレス：<https://waidai-csc.jp/review/rinsyo/>

委員会に関する相談窓口：臨床研究審査委員会事務局

TEL：073-441-0896

（土曜日、日曜日、祝日、年末年始を除く 9 時から 17 時 30 分）

21. 研究の体制

この研究に関して実施体制は以下のとおりです。

- 研究代表機関： 和歌山県立医科大学附属病院
- 研究代表医師
診療科： 消化器内科
職名： 医師
氏名： 北野 雅之

この研究に参加している医療機関は下表のとおりです。

医療機関	医療機関の研究責任医師の職名・氏名
和歌山県立医科大学附属病院	医師 北野 雅之
東京医科大学病院	医師 糸井 隆夫
順天堂大学附属順天堂医院	医師 伊佐山 浩通
東京医科大学八王子医療センター	医師 北村 勝哉
神奈川県立がんセンター	医師 小林智
愛知医科大学病院	医師 井上匡央
大阪医科薬科大学病院	医師 小倉 健
兵庫医科大学病院	医師 塩見 英之
近畿大学病院	医師 竹中 完
大分市医師会立アルメイダ病院	医師 福地 聡士

22. 相談窓口

この研究について、何か知りたいことや心配なことがありましたら、相談窓口担当者に遠慮なくお問い合わせください。

○この病院内の連絡先○

医療機関名：近畿大学病院

住所：〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2

相談窓口担当者

所 属：消化器内科

氏 名：竹中 完

TEL：072-366-0221 内線3525

研究担当医師の説明でどうしても納得がいかない場合や、不明な点についての詳しい説明を望まれる場合は、下記の連絡先にご連絡いただければ対応させていただきます。

- ・担当医療機関：和歌山県立医科大学附属病院
- ・担当者：山下 泰伸

<連絡先>

〒641-8510 和歌山市紀三井寺811-1

TEL: 073-447-2300（代表）

**胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する
内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ
(MEDI4736) 治療の
安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験**

同 意 書

私は、「胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（MEDI4736）治療の安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験」の実施計画について、事前に十分な説明を受け、本研究への参加は自由意思で決めることができること、不参加であっても不利益のないこと、いつでも参加の取り消しができること、プライバシーが保たれること及び本研究の結果が公表されることなどを理解した上で、本研究に参加することに同意いたします。

説明年月日：20____年____月____日

研究責任（分担）医師：_____

同意年月日：20____年____月____日

患者氏名(自署)：_____

**胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する
内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ
(MEDI4736) 治療の
安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験**

同 意 撤 回 書

私は、「胆道閉塞を伴う切除不能胆道癌に対する内視鏡的ラジオ波焼灼療法併用ゲムシタビン+シスプラチン+デュルバルマブ（MEDI4736）治療の安全性・有効性を評価する第Ⅱ相試験」について、研究参加に同意しましたがその同意を撤回することになりました。

これまで収集されたデータを論文等の公表時に使用させていただいてもよいか、あてはまる方に☑をいれて下さい。

☐可　：使用してもよい。

☐不可：使用しないでください。

同意撤回年月日：20____年____月____日

患者氏名(自署)：_____

同意撤回確認日：20____年____月____日

研究責任（分担）医師：_____（自署）