

膵癌術前化学療法としての
Gemcitabine+TS-1 療法
(GS 療法 2+2 コース : NAC GS-2+2)

第 II 相臨床試験

研究計画書 (v.1.1)

実施責任者：海野倫明
東北大学大学院消化器外科学
TEL: 022-717-7208

1. 研究課題

「膵癌術前化学療法として Gemcitabine+TS1 療法（術前 2+2 コース：NAC GS-2+2）の第 II 相臨床試験」

2. 研究目的

膵癌に対する術前化学療法としての Gemcitabine+TS1（術前 2+2 コース：NAC GS-2+2）の有効性と安全性を検討する。

3. 対象患者の選択基準

3.1 対象疾患

切除可能膵癌

3.2 適格基準

以下の適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録適格例とする。

- (1) 臨床的に通常型膵癌と診断される（組織診・細胞診があることが望ましい）
- (2) 遠隔転移を有しない
- (3) 肉眼的癌遺残のない（R0, 1）切除が可能と判断される
- (4) 病巣摘除に必要な根治手術（膵頭切除、膵体尾部切除、膵全摘）に耐術可能
- (5) 初回治療例
- (6) 測定可能病変を有する症例
- (7) PS(ECOG 分類)が 0～1 の症例
- (8) 主要臓器（骨髄・肝・腎・肺等）の機能が保持されている症例

* 白血球数：3,500/mm³ 以上、12,000/mm³ 未満

* 好中球数：2,000/mm³ 以上

* 血色素量：9.0g/dl 以上

* 血小板数：100,000/mm³ 以上

* 総ビリルビン：2.0 mg/dL 以下※

※閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている症例は 3.0 mg/dL 以下とする。

* AST および ALT 値：150 U/L 以下

* クレアチニン：1.2mg/dl 以下

* クレアチニンクリアランス：60mL/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適格基準として用いる)

*: 男性 $Ccr = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{クレアチニン})$

女性 $Ccr = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{クレアチニン}) \times 0.85$

(9) 経口摂取が可能な症例

(10) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている症例

(11) 18 歳以上の成年者で本試験の同意を得るのに十分な判断力があるもの

3.3 除外基準

(1) 肺線維症または間質性肺炎を有する症例

(2) 特殊型脾腫瘍（腺房細胞癌、ラ島腫瘍、嚢胞性腫瘍、など）が臨床的に疑われる

(3) 遠隔転移を認める

(4) CT において上腸間膜動脈全周にわたる癌浸潤が疑われる

(5) 切除時肉眼的癌遺残が予想される

(6) 根治手術に耐術困難

(7) 化学療法・放射線化学療法など抗腫瘍治療が既に施行された症例

(8) 活動性の重複癌を有する

(9) 活動性の感染症を有する（発熱 38.0 ℃以上）

(10) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンを使用している症例

(11) 妊娠中、妊娠している可能性がある

(12) 抗凝固剤内服中の患者（既往は除く）

(13) 未成年者（18 歳未満）

(14) 本試験の同意を得るのに十分な判断力を有さないもの

(15) その他主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断される

4. 患者への説明と同意

4.1 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省）に従って本試験を実施する。

4.2 同意取得

試験責任者は、患者に対して十分な理解が得られるよう、必要な事項を記載した説明文書を提出し、以下の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。原則として、規定の同意説明文書を用いて説明することとする。患者が質問する機会と、本試験に参加するが否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意志で試験参加に同意した場合、規定の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。試験責任者は、署名済み同意文書の写しを患者に手渡す。署名済み同意文書の原本は各病院にて厳重に保管する。

4.3 説明事項

- (1) 現在の病状
- (2) 標準的な治療法
- (3) 本試験の目的
- (4) 試験方法
- (5) 期待される効果
- (6) 予測される副作用
- (7) 治療にかかる費用
- (8) 治療に関する健康被害が発生した場合の患者が受けることができる治療と補償の有無
- (9) 治療に関する健康被害が発生した場合の患者が受けることができる治療
- (10) 試験に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- (11) この試験の中止について
- (12) 参加された場合の注意
- (13) 試験に同意した後でも随時これを撤回できること
- (14) 質問の自由

5. 症例登録

対象患者が 3.2 適格条件をすべて満たし、3.3 除外条件の何れにも該当しないことを確認後、事務局に必要事項を連絡し、登録完了とする。

6. 試験薬・本試験の流れ・投与スケジュール・投与量、投与方法

6.1 試験薬

・塩酸ゲムシタビン(GEM)

ジェムザール注射用（イーライリリー）：1,000mg バイアル、200mg バイアル。

・テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤(TS-1)

ティーエスワンカプセル 20、25（大鵬薬品）：1 カプセル(20mg)中にテガフル 20mg・ギメラシル 5.8mg・オテラシルカリウム 19.6mg、1 カプセル(25mg)中にテガフル 25mg・ギメラシル 7.25mg・オテラシルカリウム 24.5mg を含有する。

＊ 各製剤の調整方法については貼付文書を参照すること。

6.2 本試験の流れ

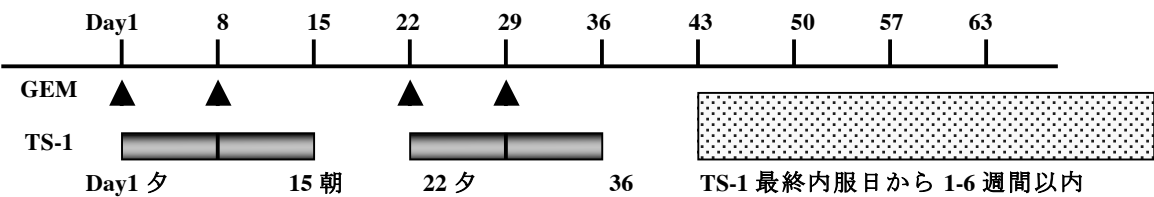
切除可能膀胱と診断	本登録	GS療法（有効例で期間を延長する）： GEM 4回投与、TS-1 4週間投与を目標	TS-1 最終内服日から 1-6 週間以内に手術
-----------	-----	--	-----------------------------

- ・転移や有害事象による中止もなく、無事GEM 4回投与、TS-1 4週間投与終了後、（有効例では更にGEM 4回投与、TS-1 4週間投与終了後）、TS-1最終内服日より1-6週間以内に膀胱切除術を行う。有害事象等で投与延期となった症例もGS療法は8週間(56日間)を越えないことと規定し、その後は手術を行う。
- ・試験治療開始後に切除不能と判断された場合は試験中止とし、その後の治療については規定しない。

6.3 投与スケジュール

- ・GEM は2週投与1週休薬、TS-1 はGEM 投与日から7日間、朝夕食後の1日2回経口投与することを原則とし、8週間以内に合計 GEM 4回投与、TS-1 4週間内服を目標とするが、8週間以内に投与回数が目標に達しない場合でも試験中止とはせずに手術を行う。試験治療中止基準のいずれかに該当した場合は試験を中止する。
- ・有効例に対しては、追加で8週間以内に更に GEM 4回投与、TS-1 4週間内服する。
- ・患者あるいは祭日の都合などにより GEM の規定の投与が行えない場合、前後1日の範囲で投与日を変更してよい。その場合も、次回の投与は変更や延期はしない。
- ・試験開始後は1週間毎に検査を行い、投与継続基準に満たない場合は、GEM・TS-1ともに投与中止とし、1週間後に再度検査を行う。

<標準的投与パターン>



6.4 有効例の定義

- ・ 当初の 2 コース投与中、全ての投与日に投与開始基準・投与継続基準を満たしている。
- ・ 当初の 2 コース投与前後の画像評価で腫瘍増大、新病変の出現がない。
- ・ 治療前に血清腫瘍マーカー値が上昇していた場合、当初の 2 コース投与前後の評価で、マーカーの低下がみられる。
- ・ 患者から追加治療中止の申し出がない。
- ・ その他主治医が治療を追加するのに不相当と判断されない。

6.4 投与量・投与方法

GEM は 1 回 1,000mg/m² を生食 100ml に溶解し 30 分の点滴静注で投与する。GEM の投与量は、体表面積にて算出した量の前後 100mg の範囲内とする。TS-1 は体表面積に合わせた投与量(表 6-1)を GEM 投与日の夕方から朝夕食後の 1 日 2 回、7 日間連日経口投与する。GEM は有害事象が減量基準に達した場合、次回投与から 800mg/m² に減量する。TS-1 の増量・減量を行わない。

表 6-1 TS-1 の 1 日投与量

体表面積	TS-1 投与量 (テガフル相当量)
1.25m ² 未満	60mg/日 ※
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	80mg/日
1.5m ² 以上	100mg/日

※ 1 日量の TS-1 投与量が 60mg の場合は朝 40mg 夕 20mg に分割して投与する。

6.5 試験開始基準

試験開始前日もしくは当日に表 6-2 を満たしていることを確認し、試験開始可能と判断した場合は、治療薬の投与を開始する。基準を一つでも満たしていない場合は試験を開始せず、その後の臨床検査値および症状の回復ののち開始する。

表 6-2 試験開始基準

項目	試験開始基準
白血球数	3,500/mm ³ 以上
好中球数	2,000/mm ³ 以上 ※
血小板数	100,000/mm ³ 以上
AST (GOT)	150 U/L 以下
ALT (GPT)	150 U/L 以下

総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下基準 ※※
血清クレアチニン	1.2 mg/dL 以下
下痢、口内炎	Grade 1 以下
皮疹	Grade 1 以下

※ 好中球数が 2,000/mm³ 未満 (原則 1,500/mm³ 以上) であっても、白血球数が 3,500/mm³ 以上の場合は、担当医の判断で試験を開始しても良い。

※※ 閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている症例は 3.0 mg/dL 以下とする。

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により試験の開始を延期しても良い。

6.6 投与継続基準

2 回目以降の GEM を投与する当日に、表 6-3 の投与継続基準を満たしていることを確認する。基準を満たさなければ 1 週間の投与延期とする。GEM を行わなければ TS-1 の内服も行わないプロトコルであるため、GEM・TS-1 ともに延期となる。延期の 1 週間後に再度診察および検査を行い、投与継続基準を満たしていれば、GEM 投与 1 週目として再開する。なお、3 週続けて継続基準に満たなかった場合 (最終 GEM 投与日から 21 日目の検査で継続基準を満たさなかった場合)、GS 療法は中止し、中止決定日から 1-6 週間以内に手術を行う。その場合も試験中止とはならない。GS プロトコル期間は 8 週間を超えないことと規定する。

表 6-3 投与継続基準

項目	試験開始基準
白血球数	2,000/mm ³ 以上 (Grade 2 以下)
好中球数	1,000/mm ³ 以上 (Grade 2 以下) ※
血小板数	70,000/mm ³ 以上
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 未満
非血液毒性	Grade 2 以下

※好中球数が 1,000/mm³ をわずかに下回る値であっても、白血球数が 2,000/mm³ 以上の場合は担当医の判断で投与継続を可とする。

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により投与を延期しても良い。

6.7 減量基準

表 6-4 の減量基準に該当する有害事象 (血液毒性 Grade 4、非血液毒性 Grade 3) を認めた症例に対して、次回投与を行う場合は、GEM 800mg/m² に減量を行う。TS-1 の減量を行わない。GEM の減量は 1 段階のみとし、減量後の再増量は行わない。

表 6-4 減量基準および有害事象発現時の対応方法

<血液毒性>

Grade	対応方法
1, 2	投与継続 (血小板数は 70,000/mm ³ 以上で投与継続可)
3	Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する 血小板数は 5,000/mm ³ 以上、70,000/mm ³ 未満の場合、70,000/mm ³ 以上に回復するまで投与を延期する
4	Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する 血小板数は 50,000/mm ³ 未満の場合、70,000/mm ³ 以上に回復するまで投与を延期する <u>いずれの場合も次回投与時から GEM 減量を行う</u>

<非血液毒性>

Grade	対応方法
1, 2	適切な支持療法を行い、投与継続。
3	適切な支持療法を行い、Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する。 <u>次回投与時から減量を行う。</u>
4	試験治療を中止し、適切な支持療法を行う。

6.8 試験治療の中止基準

以下の基準に該当した場合、担当医は試験治療を中止する。

- (1) 投与困難な有害事象が発現した場合
- (2) 担当医が中止すべきと判断した増悪が認められた場合
- (3) 患者からの中止の申し出があった場合
- (4) 転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった場合
- (5) 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合
- (6) その他、担当医が中止を必要と認めた場合

なお、試験治療が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、担当医が中止を判断した日とする。

6.9 併用禁止薬及び併用禁止療法

(1) 抗悪性腫瘍治療

試験期間中は GEM および S-1 以外の化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法、放射線療法、温熱療法、手術療法などの本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない

(2) フルシトシン

(3) その他の抗腫瘍効果を目的とした治験薬・試験薬

(4) G-CSF の予防的投与

登録後、フェニトイン、ワルファリンカリウムの使用が必要となった場合は、TS-1 により作用増強されることがあるため慎重に投与を行うこと

6.10 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬剤の併用および合併症、有害事象に対する処置は可とする。

(1) G-CSF 製剤を投与する場合は以下の基準に従って行う。ただし、被験者の安全性確保を目的とする場合はこの限りではない。

- ① 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38.0°C 以上）が観察された時点から投与する。
- ② 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与する。
- ③ 上記基準で G-CSF 製剤を投与した症例では、次回からは好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与する。なお好中球数が最低地を示す時点を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は G-CSF 製剤の投与を中止する。
- ④ 試験薬を投与する際は G-CSF 製剤の投与後 24 時間以上の間隔をあける。

(2) 悪心・嘔吐の軽減を目的として、5-HT₃ 受容体拮抗剤およびステロイド剤（デキサメサゾン 4-8mg 等）の予防投与は可能とする。

(3) 合併症および有害事象の処置を目的とした薬剤の投与は適宜行うことができる。

(4) モルヒネ、フェンタニルパッチなどのオピオイド製剤の使用は可能とする

6.11. 中止時の対応

治療開始後に中止した場合、研究責任医師は中止理由などの必要事項を事務局まで報告する。有害事象により中止した場合、あるいは治療終了後に新たな有害事象が発生した場合は、最善の処置を行う。術前治療中止後の手術の可否・可能な場合の時期は、担当医の判断で最善の処置を行う。

6.12 後治療

試験治療中止後の後治療は規定しない。GEM もしくは、TS-1 による補助療法を切除 1 ヶ月後から 7 ヶ月後まで行うことを推奨する。

7. 脾切除術の適応

- (1) GS療法終了時点で画像所見上遠隔転移を伴わない
- (2) 開腹時、遠隔転移（肝転移・腹膜播種）を認めない
- (3) 術前評価でR0,1（肉眼的癌遺残なし）手術を行えると判断できる
- (4) 心機能・肝機能・腎機能などにおいて耐術可能である

8. 観察・検査・調査項目およびその時期

8.1 患者背景

治療開始前に、患者情報、原発巣の情報について調査・確認して事務局に報告する。

8.2 脾切除後の再発評価

術後2ヶ月毎にCT等画像診断(必要に応じてPET)により再発病変の有無を調査する。腫瘍マーカー(CEA、CA19-9、DUPAN-2)は、毎月検査する。

8.3 一般所見

以下の項目について測定・検査する。

- (1) 全身状態(Performance status)：治療開始前、治療開始後毎週、中止時
- (2) 体温：適宜
- (3) 体重：治療開始前、治療開始後毎週
- (4) 身長：治療開始前
- (5) 体表面積：治療開始前、体重変化に応じて適宜

8.4 臨床検査

以下の項目について検査する。

有害事象が認められた場合は、適宜観察、検査を行い原則として可能な限り、有害事象が消失あるいは投与開始前の状態に回復するまで追跡調査を行う。なお、発現した有害事象・有害反応の種類・程度は、**CTCAE ver3.0**をもとに一部改変したものをを用いて評価し、各コースでの有害事象の評価結果を入力する。

- (1) 血液検査：GS 治療開始前、GS 治療開始から終了まで毎週（薬剤投与前日または当日）、中止後は回復確認まで

白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数

- (2) 血液生化学検査：GS 治療開始前、GS 治療開始から終了まで毎週（薬剤投与前日または当日）、中止

後は回復確認まで

総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質 (Na、K、Cl)

- (3) 胸部単純 X 線検査：GS 治療開始前、GS 治療終了後～手術前、その他の観察・検査で異常が示唆された場合
- (4) CT 検査：GS 治療開始前、GS 治療終了後～手術前

8.5 臨床所見（自覚症状・他覚症状）

- ・ 自覚症状・他覚所見については、試験期間中に随時観察を行う。
- ・ 有害事象が認められた場合は、適宜観察、検査を行い、原則として可能な限り、有害事象が消失あるいは投与前の状態に回復するまで追跡調査を行う。

9. 試験デザイン

9.1 研究の種類

多施設共同第 II 相試験

- * 本試験ではコントロールアームを設定しない

9.2 エンド・ポイント

Primary endpoint: 真の R0 切除率（組織学的治癒切除(R0)かつ切除後の腫瘍マーカーの正常化）

Secondary endpoint: 薬物有害反応（副作用）（発現およびその重症度）

組織学的効果

無再発生存期間

生存期間

再発形式

腫瘍マーカー減少率・切除後の正常化率

有効例の割合と有効例のサブグループ解析（上記について）

9.3 目標症例数

35例

9.4 症例数の設定根拠

SWOGのOne Sample Binomialを用い、閾値真のR0切除率を50%、期待真のR0切除率を75%とし、片

側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ の条件で必要な症例は32例と計算される。最終的な目標症例数は不適格例、除外例を考慮して35例とした。

9.4 試験期間

登録期間は1年間とするが目標症例数に達しない場合は試験期間を延長する。観察期間を2年間として予定試験期間3年とする。

10. 評価項目および評価基準

10.1 評価項目

- (1) 薬物有害反応（副作用）（発現およびその重症度）
- (2) 切除率・R0 切除率・真の R0 切除率
- (3) 組織学的効果
- (4) 腫瘍マーカー減少率・切除後腫瘍マーカー正常化率
- (5) 無再発生存期間
- (6) 再発形式
- (7) 2 年生存率
- (8) 有効症例の割合と有効症例におけるサブグループ解析：上記(1)-(7)

10.2 評価基準

- (1) 安全性：薬物有害反応（副作用）（発現およびその重症度）

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数を分母として、以下に従って、全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。CTCAE ver3.0 に従って判定する。CTCAE ver3.0 にない項目は、

Grade 0：正常

Grade 1：軽症／軽度の毒性

Grade 2：中等／中等度の毒性

Grade 3：重症／高度の毒性

Grade 4：生命を脅かすまたは活動不能に至る毒性

Grade 5：毒性による死亡（因果関係あり）

GEM および TS-1 との因果関係において「1：多分関係なし」「2：可能性あり」「3：多分関係あり」「4：関係あり」と判断された臨床検査値および自他覚所見を薬物有害反応と判断し、薬物有害反応の種類、

程度 (Grade) を集計する。

(2) 切除率 (Resectability) :

切除率 = 全切除数 / 全登録数 (術前治療の有害事象による非手術例も含める)

R0 切除率 = R0 切除数 (組織学的に癌遺残のない切除) / 全登録数

真の R0 切除率 = R0 切除かつ切除後に腫瘍マーカーが正常化した症例数 (10.2.(4)参照) / 全登録数

(3) 組織学的効果 (Pathological Response) : 大星・下里による以下の分類を切除後の病理組織検査で行う。

- Gr. 0 : No therapeutic effects observed
- Gr. I : Degenerative changes In tumor cells but no destruction of tumor nests
- Gr. II: Destruction and disappearance of tumor nests but viable cells remain
 - IIa: viable cells occupy large areas (>1/3)
 - IIb: viable cells occupy small areas (<1/3)
- Gr. III: Tumor cell remain but appear non-viable
- Gr. IV: No tumor cell remain

(4) 腫瘍マーカー減少率・切除後腫瘍マーカー正常化率 (Tumor marker response rate, Tumor marker normalization rate after resection)

術前治療開始前・術前治療終了後・切除後 1 か月の時点で測定した、特異的腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, DUPAN-II) の値から算出する。減少率・正常化率の算出は、以下の原則に従って行う。

- a) 術前治療開始前の時点で、CEA, CA19-9, DUPAN-II を測定し、その上昇度 (測定値/施設基準上限値) が最大の腫瘍マーカーを当該患者の病勢を反映する腫瘍マーカーとする。
- b) 術前治療による減少率は、(治療前値－治療終了後値) / 治療前値の式で算出する。
- c) 切除後正常化率は、(切除 1 ヶ月後の正常化した症例数) / (全切除数) で算出する。
- d) 治療前の腫瘍マーカー値が全て施設基準値以内であった場合も、原則として測定を継続し、減少率・切除後正常化率を算出する。ただし、全て基準値以内であった場合、膵癌で上昇するとされる、その他の腫瘍マーカー (Span-1, SLX など) を測定し上昇していた場合には、上述の各時点で測定を行い、減少率・切除後正常化率の算出に含めても良い。
- e) 閉塞性黄疸がある場合、術前治療開始前の腫瘍マーカー値は、(投与開始基準を満たす) T-Bil 3mg/dl 以下の状態で測定した値とする。
- f) CA19-9 が測定感度以下の値を示す場合には、ルイス抗原陰性である可能性が高く、CA19-9 値が病勢を反映しないため、DUPAN-II 測定を特に推奨する。

(5) 無再発生存期間 (DFS: disease free survival) :

手術日を起点として、再発が確認された日までの期間を DFS とする。再発が確認される以前に死亡した症例 (死亡原因は問わない) については、死亡した日までの期間を DFS とする。

(6) 再発形式 (Patterns of recurrence) :

再発形式（局所再発・遠隔転移再発）を記載する。

（注1） 臍切除後の組織反応の結果として、CTなどの検査上、切除後軟部影の所見が認められることがある。画像のみで局所再発の判断が困難な場合、臨床象・腫瘍マーカー値の推移から総合的に判定する。

（注2） 再発が疑われるも確信が得られない場合、FDG-PET 検査を推奨する。

（注3） リンパ節・後腹膜郭清あるいは、手術後の低栄養の結果、体腔液の貯留を認めることがある。貯留体腔液が確認された場合、採取可能であれば速やかに細胞診検査を実施し、癌性腹膜炎・胸膜炎の診断を確定する。

（7）2年生存率（2 year survival rate）：

生存時間の評価を行うため定期的に転帰を調査し、以下の年月日を起点として、生存期間を算出する。Bの場合は、その時点での打ち切りとする。

A：治療開始日（化学療法剤投薬開始日）

B：最終生存確認日（追跡不能例の場合、追跡不能以前に生存が確認された最終日）

C：死亡日

全症例のカプランマイヤー法で得られた生存曲線から、予定登録期間終了日から2年後の生存率を算出する。

11. 倫理的項目

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日厚生労働省）に従って本試験を実施する。

11.1 プライバシーの保護

第三者に情報が漏洩することのないよう個人情報保護のために最大限の努力を行い、本研究結果が公表される場合でも、症例を特定できる情報を含まないこととする。また、試験目的以外に、試験で得られた症例のデータを使用しない。本試験では、患者情報が試験分担施設から登録・報告を行われる必要があるが、患者名や病院内ID番号などの直接患者を選別できる情報は各施設へ要求しないなど、十分に配慮する。

11.2 安全性の配慮

試験期間中に有害事象を認めた場合には最善の処置を行う。

11.3 健康被害に対する治療と補償の有無

この研究に関連して発生した健康被害に対する治療は一般の診療の一環として行うが、補償は行わない。

11.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

11.5 施設審査委員会の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の臨床試験審査委員会で承認されなければならない。

12. 研究全体の終了または中止・中断

12.1 研究の一部および全体の中止または中断

研究代表者は、患者の安全に悪影響を及ぼし、研究の実施に影響を与え、または研究継続に関する施設審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を入手した場合、研究に関与する全ての研究責任者に速やかに通知する。研究責任者は、同意説明文書を変更する必要があると認めたときは、速やかに当該情報に基づき説明文書を改正または改訂し、実施機関の長に提出して施設審査委員の承認を得る。

12.2 研究の終了

研究責任者は研究終了後、研究機関の長に研究が終了した旨を通知する。

13. 研究組織

東北大学病院（肝胆膵外科）及び関連協力施設。

関連協力施設は、以下の通り。

山形県立中央病院，塩竈市立病院，仙台オープン病院，東北労災病院，仙台赤十字病院，仙台医療センター，東北厚生年金病院，宮城社会保険病院，宮城県立がんセンター，みやぎ県南中核病院，白河厚生総合病院，総合磐城共立病院，坂総合病院，仙北組合総合病院，十和田市立中央病院，仙台通信病院，東北中央病院，仙台厚生病院，仙台徳洲会病院。

各協力病院には幹事および実務者が認定されており、各施設の倫理委員会で承認後、多施設共同研究として参加する。

効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、臨床試験の進行・安全性データ及び重要な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・中止を勧告する。

東北大学病院 血液・免疫科 張替秀郎

東北大学病院 消化器内科 廣田衛久

付表 APPENDIX

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則（日本医師会訳）

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、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。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「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、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。

21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。

22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。

23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。

24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。

25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、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には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。

26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。

27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。

29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことの選択を排除するものではない。

30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。

31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その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。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

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 フィンランド、ヘルシンキの第 18 回 WMA 総会で採択
1975 年 10 月 日本、東京の第 29 回 WMA 総会で修正
1983 年 10 月 イタリア、ベニスの第 35 回 WMA 総会で修正
1989 年 9 月 香港の第 41 回 WMA 総会で修正
1996 年 10 月 南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第 48 回 WMA 総会で修正
2000 年 10 月 スコットランド、エジンバラの第 52 回 WMA 総会で修正
2002 年 10 月 第 53 回 WMA ワシントン総会で修正(第 29 項目明確化のための注釈が追加)
2004 年 10 月 第 55 回 WMA 東京総会で修正(第 30 項目明確化のための注釈が追加)
2008 年 10 月 第 59 回 WMA ソウル総会で修正

A. 序文

1. 世界医師会(WMA)は、個人を特定できるヒト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として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。本宣言は、総合的に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ず適応されるべきではない。
2. 本宣言は、主として医師に対して表明されたものであるが、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、これらの原則の採用を推奨する。
3. 医学研究の対象となる人々を含め、患者の健康を向上させ、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。
4. 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。
5. 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである。医学研究に十分参加できていない人々には、研究参加への適切なアクセスの機会が提供されるべきである。
6. 人間を対象とする医学研究においては、個々の研究被験者の福祉が他のすべての利益よりも優先されなければならない。

7. 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、診断ならびに治療行為（手法、手順、処置）を改善することである。現在最善の治療行為であっても、安全性、有効性、効率、利用しやすさ、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。
8. 医学の実践および医学研究においては、ほとんどの治療行為にリスクと負担が伴う。
9. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、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。研究対象の中には、特に脆弱で特別な保護を必要とする集団もある。これには、同意の諾否を自ら行うことができない人々や強制や不適切な影響にさらされやすい人々が含まれる。
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、法律および規制上の規範ならびに基準を考慮すべきである。いかなる自国あるいは国際的な倫理、法律、または規制上の要請も、この宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃するべきではない。

B. すべての医学研究のための諸原則

11. 研究被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、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、医学研究に参加する医師の責務である。
12. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的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。
13. 環境に悪影響を及ぼすおそれのある医学研究を実施する際には、適切な注意が必要である。
14. 人間を対象とする各研究の計画と作業内容は、研究計画書の中に明示されていなければならない。研究計画書は、関連する倫理的配慮に関する言明を含み、また本宣言の原則にどのように対応している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、その他起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究に参加した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。この計画書には、その研究の中で有益であると同定された治療行為に対する研究被験者の研究後のアクセ

ス、または他の適切な治療あるいは利益に対するアクセスに関する取り決めが記載されるべきである。

15. 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、研究者、スポンサーおよびその他のあらゆる不適切な影響から独立したものでなければならない。当該委員会は、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々の法律と規制を考慮しなければならないが、それらによってこの宣言が示す研究被験者に対する保護を弱めたり、撤廃することは許されない。この委員会は、進行中の研究を監視する権利を有するべきである。研究者は委員会に対して、監視情報、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変更することはできない。
16. 人間を対象とする医学研究を行うのは、適正な科学的訓練と資格を有する個人でなければならない。患者あるいは健康なボランティアに関する研究は、能力があり適切な資格を有する医師もしくは他の医療専門職による監督を要する。被験者の保護責任は常に医師あるいは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はない。
17. 不利な立場または脆弱な人々あるいは地域社会を対象とする医学研究は、研究がその集団または地域の健康上の必要性と優先事項に応えるものであり、かつその集団または地域が研究結果から利益を得る可能性がある場合に限り正当化される。
18. 人間を対象とするすべての医学研究では、研究に関わる個人と地域に対する予想しうるリスクと負担を、彼らおよびその調査条件によって影響を受ける他の人々または地域に対する予見可能な利益と比較する慎重な評価が、事前に行われなければならない。
19. すべての臨床試験は、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。
20. 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない。

21. 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる。
22. 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。家族または地域社会のリーダーに打診することが適切な場合もあるが、判断能力のある個人を、本人の自由な承諾なしに、研究へ登録してはならない。
23. 研究被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密を守るため、ならびに被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるために、あらゆる予防策を講じなければならない。
24. 判断能力の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、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴いうる不快な状態、その他研究に関するすべての側面について、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か、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。被験者候補ごとにどのような情報を必要としているかとその情報の伝達方法についても特別な配慮が必要である。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、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書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、その文書によらない同意は、正式な文書に記録され、証人によって証明されるべきである。
25. 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および／または再利用に対する同意を通常求めなければならない。このような研究には、同意を得ることが不可能であるか非現実的である場合、または研究の有効性に脅威を与える場合があり得る。このような状況下の研究は、研究倫理委員会の審議と承認を得た後にのみ行うことができる。
26. 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否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。

27. 制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々が研究に含まれるのは、その研究が被験者候補に代表される集団の健康増進を試みるためのものであり、判断能力のある人々では代替して行うことができず、かつ最小限のリスクと最小限の負担しか伴わない場合に限られ、被験者候補の利益になる可能性のない研究対象に含まれてはならない。
28. 制限能力者とみなされる被験者候補が、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には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。
29. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的に同意を与えることができ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、その対象集団の必要な特徴である場合に限り行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。そのような代理人が存在せず、かつ研究を延期することができない場合には、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする特別な理由を研究計画書の中で述べ、かつ研究倫理委員会で承認されることを条件として、この研究はインフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き参加することに対する同意を、できるだけ早く被験者または法律上の代理人から取得するべきである。
30. 著者、編集者および発行者はすべて、研究結果の公刊に倫理的責務を負っている。著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。彼らは、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。消極的結果および結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。刊行物の中には、資金源、組織との関わりおよび利益相反が明示される必要がある。この宣言の原則に反する研究報告は、公刊のために受理されるべきではない。

C. 治療と結びついた医学研究のための追加原則

31. 医師が医学研究を治療と結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上の価値があり得るとして正当化できる範囲内にあり、かつ被験者となる患者の健康に有害な影響が及ばないことを確信する十分な理由を医師がもつ場合に限られる。

32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
- * 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - * やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。
33. 研究終了後、その研究に参加した患者は、研究結果を知る権利と、例えば、研究の中で有益であると同等とされた治療行為へのアクセス、または他の適切な治療あるいは利益へのアクセスなどの、研究結果から得られる利益を共有する権利を有する。
34. 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。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。
35. ある患者の治療において、証明された治療行為が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する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後であれば、医師は、まだ証明されていない治療行為を実施することができる。ただし、それは医師がその治療行為で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。可能であれば、その治療行為は、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。すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。