

で行うものとするが、有効中止を考慮しないためいわゆる α エラーの消費はない。

12.2.5 最終解析

追跡期間終了後、データセンターにおけるデータ固定が完了した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合もしくは効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、解析は行わない。なお本試験における必要イベント数を 277.3 以上と想定していることから、イベント発生数モニタリングに基づく進捗状況評価を併せて行い、最終解析時点を決定する上での参考とする。

12.3 目標症例数及び試験期間

12.3.1 目標症例数及びその設定根拠

目標症例数の設定根拠は以下のとおりである。

本試験の Primary endpoint である無増悪生存期間中央値を、過去の研究結果報告にもとづきドセタキセル療法で 2.5 か月、エルロチニブ療法 3.5 か月と想定する。症例集積期間を 3 年、追跡期間を 1 年とし、 α エラー 0.05、検出力 80% とすると、必要症例数は一群あたり 140 例となる。脱落例、不適格例の発生を見込んで、目標症例数を一群 150 例、全体で 300 例と設定した。

12.3.2 試験実施期間

2009 年 4 月から 2013 年 3 月まで。

(登録期間 3 年、追跡期間は最終症例登録から 1 年)

13 倫理的事項

13.1 試験の倫理的実施

実施に際しては、ヘルシンキ宣言 (平成 20 年 10 月改訂) および臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年厚生労働省告示第 255 号、平成 16 年 12 月 28 日全部改正) の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

13.2 被験者のプライバシーの保護

登録患者の氏名は各参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される ID、イニシャル、年齢を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

13.3 IRB の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書及び患者への説明文書が IRB で承認されなければならない。

13.4 インフォームドコンセント

13.4.1 同意の取得

担当医は、被験者 (患者) の登録の前に、IRB の承認を得た同意・説明文書を用いて下記 13.4.2 1) ~14) の項目の十分な説明を行う。また、被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意志による試験参加の同意を文書により取得する。担当医は、記名捺印または署名された同意・説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本はカルテに保管する。

13.4.3 同意説明文書による被験者への説明事項

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験の根拠、目的
- 4) 試験の方法・治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、試験全体の期間など
- 5) 期待される利益および予期される有害事象
- 6) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。

- 7) 代替治療法の有無およびその内容
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 9) 病歴の直接閲覧について、
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 10) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 11) 個人情報保護
氏名など個人情報は守秘されること
- 12) 新たな情報の提供
プロトコル治療薬の新たな情報を被験者に提供し、本臨床試験参加継続の意思確認を行う
- 13) データの二次利用
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。
- 14) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、試験の研究責任者、研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する

13.4.4 同意説明文書の作成と改訂

各参加施設の試験責任医師は、データセンターから提供された同意説明文書・同意書の案を参考にし、同意説明文書・同意書を作成する。また、改訂の必要が生じた場合は、試験責任医師は、データセンターと協議し改訂版を作成する。

13.5 被験者の健康被害に対する責任

試験責任医師あるいは試験分担医師及び各参加施設は、本試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、治療その他必要な措置を行う。その補償や賠償については通常の診療に起因して発生した健康被害や医療事故と同じ扱いとなる。抗癌剤による化学療法は「医薬品副作用被害救済・研究進行調査機構(医薬品機構)」の適応外とされているため、抗癌剤との因果関係が否定できない健康被害は補償の対象外となる。

13.6 金銭の支払い

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査、使用薬剤等は被験者の健康保険が適用される。

14 原資料の直接閲覧

各参加施設の長及び試験責任医師は、研究代表者およびデータセンターによる施設訪問調査、ならびにIRBによる調査の際には原資料等のすべての本研究関連記録類を閲覧に供する。

15 研究組織

15.1 研究主催

独立行政法人国立病院機構医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel : 03-5712-5075 / Fax : 03-5712-5084 / E-mail : csecr@nho.hosp.go.jp

15.2 研究代表者

久保 昭仁
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180
Tel : 072-252-3021 / Fax * 072-251-1372 / E-mail : a-kubo@kch.hosp.go.jp

15.3 研究事務局

川口 知哉
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180
Tel : 072-252-3021 / Fax * 072-251-1372 / E-mail : t-kawaguchi@kch.hosp.go.jp

15.4 参加施設

国立病院機構 国立病院、国立医療センター

15.5 効果安全性評価委員会

委員 田村 研治 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 通院治療センター
委員 梁 尚志 国家公務員共済組合連合会 大手前病院 呼吸器科・腫瘍内科

15.6 データセンター

独立行政法人国立病院機構医療部研究課 臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel : 03-5712-5075 (内線 569) / Fax : 03-5712-5084 / E-mail : csecr@nho.hosp.go.jp

15.7 統計解析責任者

安藤 昌彦
京都大学 保健管理センター
Tel: 075-753-2416 / Fax: 075-753-2424 / E-mail : mando@kuhp.kyoto-u.ac.jp

15.8 プロトコール作成

久保 昭仁	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター
川口 知哉	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター
伊佐 俊一	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター
安藤 昌彦	京都大学 保健管理センター	
高田 實	近畿大学医学部 堺病院	
坂 英雄	独立行政法人国立病院機構	名古屋医療センター
浅見 和弘	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター
竹内 奈緒子	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター
倉原 優	独立行政法人国立病院機構	近畿中央胸部疾患センター

16 研究結果の発表

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者を施設毎に選び共著者とする。

17 参考文献

1. 平成 19 年 人口動態統計月報年計 (概数) の概況. 2007. (Accessed at <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai07/kekka3.html>.)
2. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
5. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
6. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
7. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-23.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
9. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
10. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
11. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
12. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4244-52.
13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
14. Tamura T, Nishiwaki YW, K. Evaluation of efficacy and safety of erlotinib as monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); integrated analysis of two Japanese phase II studies: P3-148. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2:S742-S3.
15. NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.2.2009. 2009. (Accessed at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.)
16. Bosquee L. Subgroup analyses of efficacy in the global trust study of erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). In: ESMO; 2008; Stockholm; 2008.
17. Perng RP, Yang CH, Chen YM, et al. High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62:78-84.
18. Takeda T, Negoro S, Tamura T, et al. Docetaxel (D) versus docetaxel plus gemcitabine (DG) for second-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a JCOG randomized trial (JCOG0104). *J Clin Oncol* 2004;22.
19. Kawaguchi T, Tamura T, Takada M, et al. The significant influence of smoking status and gender on the clinical outcome in the patients with non-small cell lung cancer: The large cohort based study. *J Clin Oncol* 2007;25.

18 付表

説明文書・同意書

付表 1. エルロチニブ添付文書 (タルセバ、2007 年 12 月改訂)

付表 2. ドセタキセル添付文書 (タキソテール、2008 年 8 月改訂)

「国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究」既治療進行非小細胞
肺癌に対するエルロチニブとドセタキセルの比較第Ⅲ相試験
同意説明文書

当病院では最良の医療を患者様に提供するように努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床試験」といいます。そのひとつとして、当病院ではあなたのような非小細胞肺がんの患者さんに対して以下のような「臨床試験」を行っています。

この臨床試験は、医学的、科学的な根拠に基づいて国立病院機構によって考案され、将来より良い治療法の開発を目的に計画された「臨床試験」です。以下の説明をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医にご確認いただいた上で、内容を十分理解し、納得された場合は、同意書にご署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、それを理由にあなたが不利益を被ることはありません。

以下に、いくつかの重要な点を説明します。

1. あなたの病名および病状について

あなたの病名は肺がんの中で、「非小細胞肺がん」という種類に分類されます（具体的な病気の状態や進み具合については担当医より詳細な説明があります）。あなたは現時点でプラチナ製剤を含んだ抗がん剤による化学療法を一度は受けられている状態であり、次の治療方針としてはタキソテル（一般名ドセタキセル）による抗がん剤治療が本邦では標準とされております。一方タルセバ（一般名エルロチニブ）に代表されるヒト上皮成長因子受容体阻害剤による抗がん剤も有効な選択肢の一つであると考えられます。この臨床試験では、これからこれらの治療を行う予定の方々に参加をお願いしています。

2. この試験は臨床試験です。

臨床試験とは最良の医療を患者様に提供するための診断や治療の改善の試みのことをいいます。今回の臨床試験は、2つの治療法を比べる第Ⅲ相試験と呼ばれるものです。有効な2つの治療法のどちらかに偏りがないように割り付けます。それぞれのグループに割り付けられる可能性は半分ずつになります。これはコンピューターによって行われ、あなたも担当医もどのグループに割り付けられるのかを選択することはできま

せん。この過程を通じて標準的治療法とそれに代る可能性のある治療法を比較する臨床試験です。

3. この臨床試験の根拠、目的

タキソテールというお薬は非小細胞肺がんにも有効性が認められており、タキサンというグループの薬物に分類されております。点滴で投与するお薬です。タキソテールは癌細胞の分裂を阻害することにより抗腫瘍効果を起こす薬であり、非小細胞肺がんにおいて2回目の抗がん剤治療で初めて有効性が証明された抗がん剤で、本邦において標準的治療に位置づけられております。一方タルセバというお薬も、非小細胞肺がんにも有効性が認められている経口の分子標的薬というグループの薬物です。タルセバは、「ヒト上皮成長因子受容体」(EGFR と略します) と呼ばれる「がん関連タンパク質」に特異的に作用し、これを阻害する薬剤として開発されました。現在いずれも厚生労働省により承認を受けており、実地の肺癌治療において使用されております。

この臨床試験の目的は、標準的治療法であるタキソテールに比較して、タルセバが病気の進行をより遅らせるかを調べること、および2つの治療法の有効性と安全性を比較検討することです。

4. この臨床試験の方法・治療の内容

あなたの同意が得られれば、この試験に参加して頂き、登録事務局（データセンター）に登録の上タルセバかタキソテールのどちらかの治療を受けて頂きます。

タキソテールであれば1日1回 60mg/m²（体表面積）を1時間以上かけて3週間に1回、点滴静脈内投与します。

タルセバであれば1日1回 150mg1錠、空腹時に服用します。

レントゲン写真、CT、MRI、骨シンチグラムなどの画像診断、血液検査などで、効果や副作用をたしかめながら、無効あるいは副作用などにより継続不可能と診断されるまで投与を続けます。有効であればその薬を継続します。なお、無効と判断された場合は、もう一方の薬を含めて他の治療を受けることができます。

この臨床試験は、全国で300人の患者さんの登録を予定しています。この試験は、平成21年4月より登録期間3年、追跡期間1年を予定しています。試験終了後も有効であれば治療を継続します。

5. 期待される利益および予期される有害事象

①タルセバ治療

タルセバは2007年12月に日本で承認されました。タルセバによる腫瘍縮小効果（腫瘍の大きさが半分以下になること）は日本人の28.3%に認められました。タルセバは、他の抗がん剤が効かなかつた非小細胞肺癌の患者様を対象とした臨床試験を海外で行った後、国内で臨床試験を行いました。海外の臨床試験では、タルセバを服用したグループは、服用しなかったグループよりも生存期間（中央値）が42.5%長くなることが確認されました。国内の1つ目の臨床試験では、60人中17人にがんが小さくなる効果が認められ、この17人を含めた30人に、がんが大きくなるのを抑える効果が認められました。国内の2つ目の臨床試験では、46人中13人にがんが小さくなる効果が認められ、この13人を含めた22人に、がんが大きくなるのを抑える効果が認められました。一方、タルセバを服用されても効果が見られない可能性もあります。

ほとんどの場合、タルセバの服用を続けている間に、次第に癌が抵抗性となり中止せざるを得ない状況となります。この場合は引き続いてあなたにとってその時点で最適と考えられる治療を行います。

さらに、タルセバには様々な副作用がありこれにも考慮する必要があります。頻度の高い主な副作用としては、発疹(96.7%)、下痢(71.5%)、皮膚乾燥(65.0%)、そう痒症(61.8%)、眼症状(42.3%)等があります。重篤で場合によっては生命の危険を生ずる副作用に、急性肺障害・間質性肺炎、肝不全、重度な下痢等があります。

タルセバ錠製造販売後副作用収集状況では5768人中237人(4.1%)に、タルセバによる急性肺障害・間質性肺炎があらわれ、その内の61人(1.1%)の方が亡くなっています。急性肺障害・間質性肺炎の発症は、男性、喫煙歴を有する人、肺の感染症がある、もしくはあった人、間質性肺炎がある、もしくはあった人、肝機能障害がある人に高い傾向にありました。

その他、重篤な副作用としては、重度の下痢(2.4%)、肝機能障害(5.7%)が認められています。

副作用に対しては、担当医師は常に検査結果を把握しており、必要に応じて、適切な処置が行なわれます。あなたは綿密に看護され、起こりうる副作用を最小限にするために、必要に応じて薬剤の投与を中止（休薬）したりします。治療期間中、薬剤に起因する副作用あるいは治療効果が新たに判明した場合は、あなたにその情報を伝えます。また、治療

を実施する際には患者さんの安全性を第一に考えて慎重に治療計画を立てており、危険は最小限に抑えられると考えています。

②タキソテール治療

タキソテールは1996年10月に日本で承認されました。タキソテールによる腫瘍縮小効果（腫瘍の大きさが半分以下になること）は日本人の21.3%に認められました。タキソテールは、他の抗がん剤が効かなかった非小細胞肺癌の患者様を対象とした臨床試験を海外で行った後、国内で臨床試験を行いました。海外の臨床試験では、タキソテールを投与されたグループは、投与されなかったグループよりも生存期間（中央値）が63.0%長くなったことが確認されました。国内の臨床試験では、150人中32人にがんが小さくなる効果が認められ、この32人を含めた102人に、がんが大きくなるのを抑える効果が認められました。一方、タキソテールを投与されても効果が見られない可能性もあります。

タルセバと同様ほとんどの場合、次第に癌が抵抗性となり中止せざるを得ない状況となります。この場合は引き続いてあなたにとってその時点で最適と考えられる治療を行います。

さらに、タキソテールには様々な副作用がありこれにも考慮する必要があります。頻度の高い主な副作用としては、骨髄抑制（好中球減少（79.5%）、白血球減少（56.9%））、脱毛（59.4%）、食欲不振（49.8%）、疲労（44.8%）、悪心（38.5%）、発疹（30.5%）等があります。その他に、頻度は低いですが重篤な副作用として、間質性肺炎（0.6%）、ショック症状（0.2%）、肝機能障害（頻度不明）、急性腎不全（0.1%未満）、播種性血管内凝固症候群（0.2%）、腸管穿孔（0.1%未満）、胃腸出血（0.4%）、大腸炎（0.1%未満）、イレウス（0.2%）、急性呼吸器促迫症候群（0.1%未満）、急性膵炎（頻度不明）、肺水腫（0.1%未満）、浮腫・体液貯留（0.7%）、心筋梗塞（0.1%未満）、敗血症・肺炎等の感染症（2.5%）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）などがあります。

副作用に対しては、担当医師は常に検査結果を把握しており、必要に応じて、適切な処置が行なわれます。あなたは綿密に看護され、起こりうる副作用を最小限にするために、必要に応じて薬剤の投与を中止（休薬）したりします。治療期間中、薬剤に起因する副作用あるいは治療効果が新たに判明した場合は、あなたにその情報を伝えます。また、治療を実施する際には患者さんの安全性を第一に考えて慎重に治療計画を立てており、危険は最小限に抑えられると考えています。

6. 費用負担と補償

①治療に関わる費用について

治療にかかる一切の費用は医療保険制度に従って請求と支払がなされます。（治療に関しては、通常の診療の範囲内で行われ、用いられる薬剤、検査はあなたの健康保険が適応されます）。この臨床試験参加に対する支払いはありません。

②健康被害が生じた場合の対応(補償と賠償)について

この試験に参加したことが原因で健康被害が生じた場合には、当院にて責任をもって治療に当たります。また、補償や賠償につきましては、あなたが通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と全く同じ扱いになります。具体的には、試験担当医師にて抗癌剤との因果関係を否定できないと判断される健康被害に対する補償については、補償の対象外となります。これは、抗癌剤による化学療法が「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)」の適応外とされていることによります。

7. 他の治療法の有無および内容

この試験の参加を希望されない場合は、タルセバ、タキソテール以外の抗がん剤を用いて治療することも可能です。また、抗がん剤を用いずに、がんによる症状をとるための症状緩和治療のみを行うことも可能です。

ただし、治療方法はそれぞれの患者様の病状や、これまでに行われた治療の内容によって異なります。詳しくは担当医師とご相談ください。

8. この臨床試験に協力することによる利益と不利益

この臨床試験に参加することがあなたにとって有益であるとお約束することはできません。この試験に参加することにより、あなたが個人的に受ける利益はありません。しかし、この試験から得られる知見により、将来の患者さんにとって恩恵がもたらされることを期待しています。この試験に参加して治療を受ける場合と参加せずに治療を受ける場合の恩恵の可能性は同じです。

9. 病歴の直接閲覧について

この臨床試験では、試験が適正かつ安全に実施され、患者様の人権が

守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他施設の医療関係者が施設長の許可を得てあなたのカルテ、検査記録、レントゲン、CT等を直接閲覧することがあります。これはこの試験が科学的、倫理的に妥当な方法で正確に行われているか否かを調査する目的ですので、ご了承下さい。もちろんこの場合においてもあなたの個人情報 は 厳重に守られます。

10. 臨床試験への同意と撤回の権利

この臨床試験に協力するかどうかは、あなたの自由意思で決定して下さい。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を被ることはなく、いつでも同意を取り消すことができますので、その際には申し出て下さい。ただし、同意を取り消した時にすでに試験結果が論文などで公表されている場合もあります。また、あなたに継続の意思があっても、治療開始後この試験の適応外であることが判明したり、予定された治療や検査が行われていない場合、なんらかの継続が困難なことが発生した場合、この試験の参加を中止する場合があります。

11. 個人情報の守秘義務

この治療方法を実施した結果（有効性と安全性など）は、貴重な資料として使用させていただきますが、あなたのプライバシーは守られますのでご安心ください。

12. 新たな情報の提供

あなたがこの臨床試験に参加された後に、あなたの病気の標準的な治療法に関して、またはタルセバあるいはタキソテールによる治療成績に関して、新たな情報が得られることがあります。こうした情報を耳にすることであなたがこの試験への参加を取りやめたいという判断をされる場合も考慮し、そのような情報があればできるだけ速やかに担当医がご説明し、あなたのこの試験への参加継続の意思を再度確認させていただきます。

13. データの二次利用

がんに関する研究は、その発生に関する基礎的研究から治療方法に関する臨床的研究まで、日進月歩で進歩しています。したがって現在は全

く研究がなされていないことに関しても新しい研究が始められることがあります。このようながん研究のなかで、この臨床試験で得られたデータを将来別の研究で利用することが有益であると判断した場合は、あなたのデータを利用する可能性があることをご了承ください（データの二次利用といいます）。個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があります。この場合においてもあなたの個人情報は厳重に守られます。

14. 質問の自由

この臨床試験について、わからないことや確認したいこと、相談したいこと、不安なこと等は何でも質問して下さい。

問い合わせ窓口

もし、あなたが、この臨床試験に同意することを決める前でも、同意したあとでもこの試験についてわからないことがありましたら、いつでも担当医師に御質問ください。この試験に関するあなたの担当医の名前および連絡先は次のとおりです。また、必要に応じて、担当医、研究事務局・研究代表者に問い合わせが可能です。

病院 科

説明を行った担当医

氏名 _____

住所

TEL

FAX:

研究代表者：久保 昭仁

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL : 072-252-3021 (内:8128) FAX : 072-251-1372

E-mail : a-kubo@kch.hosp.go.jp

研究事務局：川口 知哉

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 内科

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

TEL : 072-252-3021 (内:8109) FAX : 072-251-1372

E-mail : t-kawaguchi@kch.hosp.go.jp

14. 文書による同意

以上の内容を十分ご理解の上、臨床試験に参加される場合は同意書にご署名をお願いします。

担当（説明）医師は、説明後、この文書に署名し、あなたに手渡します。

担当（説明）医師所属

担当（説明）医師氏名

病院長 殿

臨床試験同意書

このたび、既治療進行非小細胞肺癌に対するエルロチニブとドセタキセルの比較第Ⅲ相試験に参加するに当たり、担当の医師より以下の項目につきまして十分に説明を受けました。

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験の根拠、目的
- 4) 試験の方法・治療の内容
- 5) 期待される利益および予想される有害事象
- 6) 費用負担と補償
- 7) 代替治療法の有無およびその内容
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 9) 病歴の直接閲覧について
- 10) 同意拒否と同意撤回
- 11) 個人情報保護
- 12) 新たな情報の提供
- 13) データの二次利用
- 14) 質問の自由

上記内容を理解し、承知した上で、自ら本臨床試験に参加することに同意致します。

同意年月日：平成_____年_____月_____日

本人署名：

代諾者署名（本人との関係：_____）：

上記患者の臨床研究について私が説明し同意されたことを確認します。

同意確認日：平成_____年_____月_____日

説明医師署名：

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究
糖尿病腎症進展阻止のための抗血小板薬の効果の検討

Anti-platelet therapy for prevention of diabetic nephropathy
プロトコール ver.2

研究計画書

作成日：2009年3月4日 (Ver. 2)

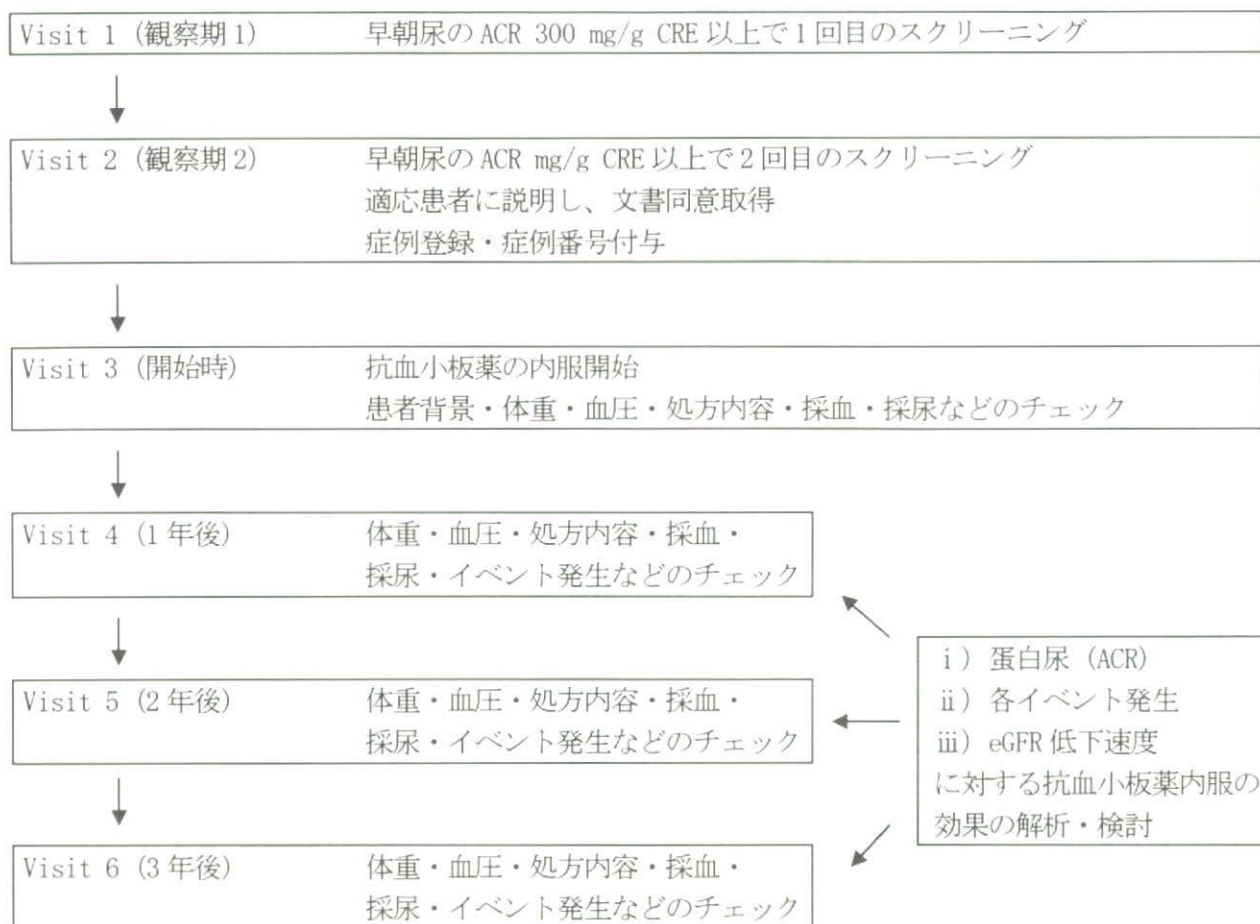
- 研究責任者： 関 直人
- 連絡先： 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター 糖尿病研究室
〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
TEL: 043-261-5171, FAX: 043-268-2613
E-mail: sekinao@cehprinet.com
- 事務局： 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター 政策医療企画研究部
〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
TEL: 043-261-5171, Fax: 043-268-2613
E-mail:
- データセンター： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
TEL: 03-5712-5075 (内線 569), Fax: 03-5712-5084
E-mail:
- 研究主催： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
TEL: 03-5712-5075, Fax: 03-5712-5084
E-mail:

機密保持に関するお願い

本計画書は、国立病院機構の知的所有物です。国立病院機構に無断で複製、利用しないことを
御願い致します。

0. 概要:

0-1 シェーマ



0-2 目的

糖尿病腎症の進展抑制を目的とした抗血小板薬(ジピリダモール)の効果をも、無作為割りつけによる多施設共同前向きコホート研究で検討する。

0-3 対象

選択基準

- (1) 2型糖尿病外来患者、糖尿病の治療法は制限なし
- (2) 20歳以上75歳以下 (Visit 1の受診日の年齢)
- (3) 糖尿病腎症第3期 (Visit 1の採血で血清CRE < 2.5 mg/dl、Visit 1・Visit 2の早朝尿にて、2回続けて尿中アルブミン排泄率(ACR) 300 mg/g CRE 以上)
- (4) Visit 1のHbA1c < 9%
- (5) レニン・アンギオテンシン系阻害薬を投与して3ヶ月以上経過している症例。その他の降圧薬の種類は制限無し

除外基準

- (1) ジピリダモールに過敏症を有する患者
- (2) アデノシンを投与している患者(併用禁忌薬)
- (3) 重篤な冠動脈疾患(不安定狭心症、亜急性心筋梗塞、左室流出路狭窄、心代償不全等)のある患者

- (4) 妊娠している女性
- (5) 悪性疾患罹患患者（但し根治治療ができ、登録前 1 年以上にわたり治療の必要がなくなっている者は可とする）
- (6) 出血疾患の既往があるか、または現在治療中の症例、及び進行した糖尿病網膜症を有する症例
- (7) 尿所見に影響する下記の疾患を有するもの
 - 慢性尿路感染症
 - うっ血性心不全患者（NYHA II 以上）
 - 神経因性膀胱
 - 腎炎の疑いがあるもの、または、尿沈渣で赤血球>50 個/HPF
- (8) 主治医が不相当と判断したもの

0-4 治療

現在、日本糖尿病学会・日本高血圧学会・日本動脈硬化学会などから発表されている治療ガイドラインに基づいて主治医の判断で行い、具体的な糖尿病・血圧コントロール方法は定めない。食事療法では、原則として 0.8g/kg/日の蛋白制限食を行う。

0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数：抗血小板薬投与群 100 例、非投与群 100 例、合計 200 例
登録期間（2 年）＋ 追跡期間（登録終了後 3 年）＝ 総研究期間（2+3 年）

0-6 問い合わせ先：

研究内容、臨床的判断を要するもの：

国立病院機構千葉東病院
研究責任者 関 直人
事務局 〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673 番地
TEL：043-261-5171 FAX：043-268-2613

登録手順等

同上

目次：

1. 目的
2. 背景と根拠
3. 研究仮説
4. 研究デザイン
5. 研究セッティング
6. 対象患者（選択基準、除外基準）
7. 評価項目・観察・検査とスケジュール
 - 7-1: 評価項目
 - 7-2: 観察および検査項目
 - 7-3: 観察スケジュールおよび測定方法の記載
 - 7-4: スケジュール表
8. 目標症例数
 - 8-1: 目標症例数
 - 8-2: 予定登録見込み
9. 研究期間（登録期間、追跡期間）
10. 統計学的事項
 - 10-1: 解析対象集団
 - 10-2: 解析方法・解析項目
 - 10-3: 中間解析に対する考え方
11. 倫理的事項
 - 11-1: インフォームドコンセント
 - 11-2 : プライバシーの保護と患者識別
 - 11-3 : 有害事象の取り扱い
12. 安全性評価
13. 研究組織（研究責任者、事務局、参加施設、統計責任者、データセンター、コアメンバー）
14. 研究結果の発表
15. 参考文献
16. 付表（APPENDIX）
 - 16-1: 説明文書・同意書
 - 16-2: CRF（観察項目記載用のシート）
 - 16-3: 研究組織の用語の定義
 - 16-4: 各組織の役割
 - 16-5: 倫理委員会承認までの流れ
 - 16-6: 略語一覧

1. 目的

糖尿病腎症の進展抑制を目的とした抗血小板薬の効果、無作為割りつけによる多施設共同前向きコホート研究で検討する。

2. 背景と根拠

近年、わが国の糖尿病及び糖尿病腎症患者は、増加の一途をたどっている(1, 2)。糖尿病腎症は、最終的には末期腎不全(ESRD)に進展し、現在、新規透析療法導入の原因疾患の第1位である(3)。また慢性腎臓病(CKD)が心血管事故や死亡の危険因子であることが報告されている(4)ことなどより、その進展抑制は、国民の健康上、重要な課題である。

糖尿病腎症の進展抑制において、血糖・血圧などの危険因子の厳格な管理の有効性は大規模臨床試験により確立している(5, 6)。しかし、糖尿病合併症に対する強化療法の効果を検討した大規模臨床試験である、Steno-2などより、危険因子を完全に管理することは未だ困難な点も多く(7)、薬物療法による直接的な腎保護・腎症進展抑制による治療の重要性は高いと思われる。糖尿病腎症の進展抑制における薬物療法として、レニン・アンギオテンシン系阻害薬が有効であることは、過去の大規模臨床試験により確立している(8, 9)。その他の薬物療法としてIgA腎症などの糸球体疾患の治療には抗血小板薬が用いられ、そのメタアナリシスによると、抗血小板薬投与で蛋白尿・腎機能に対して有効との報告がある(10)。糖尿病血管合併症においても、抗血小板療法の重要性は指摘されており(11)、動物実験においては糖尿病腎症に対する抗血小板薬の効果が報告されている(12, 13)。ヒトにおける検討では、Steno-2の強化療法群では危険因子の厳格な管理などと併行して抗血小板薬の投与が行われ、腎症の抑制を認めた(7)。その他にもジピリダモールで尿蛋白減少などの効果が報告されているが(14-16)、これらはいずれも比較的少数例の検討であることや、日本人に多い2型糖尿病での報告が少ないことなど、抗血小板薬単独の効果を検討した大規模臨床試験によるエビデンスはない。危険因子の管理以外に、糖尿病腎症における抗血小板薬の効果が確立すれば、CKDやESRDに至る患者数の減少、さらに心血管事故や死亡数の減少において有効な手段と考えられ、糖尿病腎症の進展抑制への強力な1手段となり、また新しいエビデンスの創出となる(但し、投与に際しては出血などの副作用に充分留意して使用する必要がある)。以上の観点より、糖尿病腎症の進展抑制における抗血小板薬の効果の検討が必要と考えられ、無作為割りつけによる多施設共同前向きコホート研究を計画した。

3. 研究仮説

外来2型糖尿病腎症第3期の患者において、抗血小板薬(ジピリダモール)の投与により、非投与群に比し、蛋白尿、腎症の進展、心・脳血管病変のイベント発生などが抑制される。

4. 研究デザイン

無作為割りつけによる、多施設共同前向きコホート介入研究。
抗血小板薬(ジピリダモール)の投与は、高度医療として行う。

5. 研究セッティング

国立病院機構病院の中で参加を表明した施設

6. 対象患者(選択基準、除外基準)

対象母集団：外来2型糖尿病患者

対象サンプル：平成 20 年 10 月時点で、国立病院機構の内分泌・代謝科、内科、総合診療科などに「糖尿病」を主病名に通院中の糖尿病腎症第 3 期の症例

対象

選択基準

- (1) 2 型糖尿病外来患者、糖尿病の治療法は制限なし
- (2) 20 歳以上 75 歳以下 (Visit 1 の受診日の年齢)
- (3) 糖尿病腎症第 3 期 (Visit 1 の採血で血清 CRE < 2.5 mg/dl、Visit 1・Visit 2 の早朝尿にて、2 回続けて尿中アルブミン排泄率 (ACR) 300 mg/g CRE 以上)
- (4) Visit 1 の HbA1c < 9%
- (5) レニン・アンジオテンシン系阻害薬を投与して 3 ヶ月以上経過している症例。その他の降圧薬の種類は制限無し

除外基準

- (1) Dipyridamole に過敏症を有する患者
- (2) アデノシンを投与している患者 (併用禁忌薬)
- (3) 重篤な冠動脈疾患 (不安定狭心症、亜急性心筋梗塞、左室流出路狭窄、心代償不全等) のある患者
- (4) 妊娠している女性
- (5) 悪性疾患罹患患者 (但し根治治療ができ、登録前 1 年以上にわたり治療の必要がなくなっている者は可とする)
- (6) 出血疾患の既往があるか、または現在治療中の症例、及び進行した糖尿病網膜症を有する症例
- (7) 尿所見に影響する下記の疾患を有するもの
 - 慢性尿路感染症
 - うっ血性心不全患者 (NYHA II 以上)
 - 神経因性膀胱
 - 腎炎の疑いがあるもの、または、尿沈渣で赤血球 > 50 個/HPF
- (8) 主治医が不相当と判断したもの

患者の登録

無作為割りつけ (抗血小板薬内服群または非投与群)

7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

7-1: 評価項目

主なアウトカム指標

各イベント新規発生の有無

- (1) 蛋白尿の増加・不変・減少 (ACR で定量)
- (2) 腎症病期の進展・不変・寛解
- (3) 血清 CRE 2 倍化、または、血清 CRE > 3 mg/dl
- (4) 末期腎不全 (透析導入または腎移植)
- (5) 新規心・脳血管病変発症
- (6) 心・脳血管病変による死

心血管病変の定義

急性心筋梗塞：(1) 胸部症状、(2) 心電図変化、(3) 心筋由来酵素の上昇のうち 2 項目を満たす

狭心症：(1) 心電図異常を伴う胸部症状の存在、(2) カテーテル又は手術による治療を必要とする症例

脳血管病変の定義