

表 9-2. GEST S-1 療法群 有害事象 (CTCAE v3.0) ³⁴⁾

有害事象	Grade1-4	Grade3≤
ヘモグロビン減少	68%	10%
白血球減少	43%	4%
好中球減少	34%	9%
血小板減少	46%	2%
ALT 上昇	42%	6%
AST 上昇	49%	8%
ビリルビン上昇	53%	14%
クレアチニン上昇	19%	1%
疲労	53%	7%
脱毛	3%	-
皮疹	19%	1%
食欲不振	66%	11%
下痢	39%	6%
口内炎	25%	1%
悪心	54%	2%
嘔吐	32%	2%
発熱性好中球減少	0.40%	0.40%
間質性肺炎	0.40%	0%

表 9-3. GEST GS 療法群 有害事象 (CTCAE v3.0) ³⁴⁾

有害事象	Grade1-4	Grade3≤
ヘモグロビン減少	85%	17%
白血球減少	88%	38%
好中球減少	83%	62%
血小板減少	81%	17%
ALT 上昇	60%	11%
AST 上昇	61%	12%
ビリルビン上昇	39%	9%
クレアチニン上昇	16%	0.4%
疲労	66%	5%
脱毛	18%	-
皮疹	41%	4%
食欲不振	65%	9%
下痢	38%	5%
口内炎	34%	2%
悪心	55%	5%
嘔吐	34%	5%
発熱性好中球減少	2%	2%
間質性肺炎	2%	1%

10. データ収集

10.1. 提出する書類及び資料の種類と提出期限

本研究で用いる症例記録用紙 (case report form; CRF) 及び資料とその提出期限は以下のとおり。

1) 登録票

登録時、FAX でデータセンターに送付。

2) 患者背景報告書 (登録前データ、患者背景)

登録後 4 週間以内にデータセンターに郵送。

3) 手術関連報告書 (手術所見、組織所見、合併症など)

手術終了後 12 週間以内にデータセンターに郵送。

4) 症例報告書 (投薬状況、臨床データ、検査結果、有害事象など)

試験群: GS 療法中の評価終了後、S-1 単独療法中の評価終了後

対照群: S-1 単独療法中の評価終了後

各時点から 4 週間以内にデータセンターに郵送。

5) プロトコール治療終了報告書

治療終了 (完了または中止) 後 4 週間以内にデータセンターに郵送。

6) 追跡調査報告用紙

データセンターによる追跡調査依頼から 4 週間以内にデータセンターに郵送。追跡調査依頼はプロトコール治療終了後に開始する。登録日を起点として最初の 3 年間は 6 ヶ月毎、それ以降は 12 ヶ月毎に追跡期間終了まで行う。再発が認められていない時は追跡調査報告用紙 (再発前) を、認められた後は追跡調査報告用紙 (再発後) を使用する。

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、急送報告書は 72 時間以内、(通常) 有害事象報告書は 15 日以内に研究代表者/研究事務局へ FAX する。

8) 画像データ

登録時 (両群とも)、術前治療後 (試験群のみ) の CT 画像データ (MRI で行った場合には MRI 画像データ) を CD-R 等の記憶媒体に保存し、研究事務局に郵送する。患者の氏名等の情報はマスクし、本試験の登録番号と連結可能にする。

9) 病理プレパラート (切除例のみ)

手術終了後、各施設での病理組織診断報告がなされた後、病理プレパラートを研究事務局に郵送する。患者の氏名等の情報はマスクし、本試験の登録番号と連結可能にすること。

種類	提出時期（期限）	手段	提出先
登録票	登録時（治療開始予定前）	FAX	データセンター
患者背景報告書	登録後（4週間以内）	郵送	データセンター
手術関連報告書	手術後（12週間以内）	郵送	データセンター
症例報告書（試験群）	GS療法中の評価終了後（4週間以内）、 S-1単独療法中の評価終了後（4週間以内）	郵送	データセンター
（対照群）	S-1単独療法中の評価終了後（4週間以内）		
プロトコール治療終了報告書	プロトコール治療完了/中止後 （4週間以内）	郵送	データセンター
追跡調査報告用紙	追跡調査依頼時（4週間以内）	郵送	データセンター
有害事象報告（急送）	有害事象発生を知ってから72時間以内	FAX、電話	研究代表者/ 研究事務局
（通常報告）	有害事象発生を知ってから15日以内	FAX	
画像データ（試験群）	GS療法終了後（4週間以内）	郵送	研究事務局
（対照群）	登録後（4週間以内）		
病理プレパラート（切除例）	手術後（12週間以内）	郵送	研究事務局

【問合せ先】

- 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
- 2) 登録手順、症例記録用紙 (GRF) 記入等 → J-CRSU データセンター
- 3) 重篤な有害事象報告 → 研究代表者 / 研究事務局
- 4) 画像データ、病理プレパラート → 研究事務局

11. エンドポイント

<第 II 相>

Primary endpoint : 切除率

Secondary endpoint : 有害事象

<第 III 相>

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 有害事象、無再発生存期間、切除率、癌遺残度、リンパ節転移率、腫瘍マーカー、治療薬用量強度、再発形式、組織学的効果、腫瘍縮小率

(1) 有害事象 :

各患者の治療期間中の最悪 Grade を有害事象の項目ごとに集計する。

(2) 全生存期間 (OS: Overall Survival) :

登録割付日を起点とした、あらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では、追跡不能となる以前に生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

(3) 無再発生存期間 (RFS: Relapse free survival) :

登録割付日を起点とした、再発日までの期間。再発が確認される以前に死亡した患者（死亡原因は問わない）については、死亡日で打ち切りとみなす。ただし、原因を問わない死亡をイベントに加えたに関して別途解析することもある。

再発は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。過去の画像所見等の見直しにより、遡って再発を診断しない。

再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもって再発日とする。

(4) 切除率 (Resectability) :

切除率 = 全切除例数 / 全治療例数

(5) 癌遺残度 (R) :

癌遺残度 (R) の割合を割付群別に算出する。

各施設の担当医は、術中肉眼所見及び、術後切除標本の病理組織学的検索から、R0、R1、R2 切除を判定する。術中に後腹膜や神経叢を切離する際に、断端を術中もしくは永久病理検査に提出すること、もしくは摘出標本を観察し切離面を色素でマーキングするなどして、より正確な癌遺残度に関する病理検査を行うことが必要である。

腹腔洗浄細胞診陽性や大動脈周囲リンパ節転移陽性でも、それ以外に非切除因子がなく、局所が切除可能であれば、切除される症例がある。R0、R1 の判定は、上記の如く病理組織学的検索で判定するものとする。

(6) リンパ節転移率 :

手術所見より、リンパ節転移陽性となった患者数の割合を算出する。

(7) 組織学的効果 (Pathological Response) :

大星・下里による分類もしくは、Evans による分類を用いて、切除後の病理組織検索を行う。提出された切除標本の病理プレパラートに基づき、病理組織検討委員会による中央判定でその効果程度（腫瘍破壊・壊死範囲）を確定する。

(8) 腫瘍マーカー :

腫瘍マーカー減少率 (Tumor marker response rate)、切除後腫瘍マーカー正常化率 (Tumor marker normalization rate after resection) を CA19-9 (もしくは DUPAN-2) の値から算出する。

術前化学療法による減少率 (試験群のみ) = (登録前値 - 術前治療終了後値) / 登録前値

切除後正常化率 (両群) = (切除 3~8 週間後に正常化した患者数) / (全切除例数)

CA19-9 が測定感度以下の値を示し、ルイス抗原陰性である可能性が高いと判断される場合は、DUPAN-2 を用いて評価する。

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、肝癌で上昇するとされる、他の腫瘍マーカー (Span-1 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、正常上限値をもとに減少率・切除後正常化率の算出に含めてもよい。

(9) 治療薬用量強度 (Dose intensity) :

術前 GS 療法の dose intensity は、GEM、S-1 各々について、体表面積から算出した予定投与量を 100% として算出する。算出した各々の薬剤の dose intensity を平均した値を術前 GS 療法の dose intensity とする。

A) GEM の予定投与量 (100% dose intensity) = 4,000mg/m²

B) S-1 の予定投与量 (100% dose intensity)

体表面積	標準投与量
1.25m ² 未満	2240 mg=80mg×28 日
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	2800 mg =100mg×28 日
1.5m ² 以上	3360 mg =120mg×28 日

術後補助化学療法 (単独療法) の dose intensity は、初回投与量に合わせて
13,440mg/body (= 120mg/body/day×28×4)、11,200mg/body (= 100mg/body/day×28×4)
8,960mg/body (=80mg/body/day×28×4)、を 100%として、術後実投与量から算出する。

(10) 再発形式 (Patterns of recurrence) :

再発形式 (局所再発・遠隔転移再発) の割合を割付群別に集計する。

(11) 腫瘍縮小割合 (試験群のみ) :

術前化学療法による腫瘍縮小割合を算出する。腫瘍径の測定は、画像検討委員による中央判定とする。

腫瘍縮小割合 = (登録時腫瘍径 - 術前化学療法後腫瘍径) / 登録時腫瘍径 × 100 (%)

12. 統計学的事項

12.1. 解析対象集団

解析対象集団に関して、以下のように定義する。

- 1) 全登録例 : 登録の手順に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を全登録例とする。
- 2) 全適格例 : 全登録例から不適格例を除く集団を全適格例とする。不適格例の最終決定は、グループ内での合意を要する。
- 3) 全治療例 : 全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を全治療例とする。

登録された症例の取扱いは、研究代表者、研究事務局、統計専門家による協議の上、グループ内での承認を経て決定する。全生存期間、無再発生存期間に対する主たる解析の対象集団は、本研究に登録され、プロトコール治療を割付けられた全適格例（full analysis set:FAS）とし、ITT（Intention-to-treat）の原則に従って解析する。

参考としてFAS から、プロトコールの規定に対して重大な違反を除外した集団（per protocol set: PPS）の解析を行う。

安全性の解析は、全治療例を対象とする。

12. 2. 予定症例数と設定根拠

切除可能膵癌の標準治療は、切除+GEM単剤による全身化学療法が推奨されている（膵癌診療ガイドライン 2009年版）³⁵⁾。その根拠となった、CONKO-001研究では、R0, 1切除が行われ、切除後のCA19-9値が2.5倍未満であった膵癌症例に対して、無治療群とGEM補助化学療法群（GEM単剤による術後補助化学療法を6コース行い）にランダム割り付けし、生存期間を比較している。GEM補助化学療法群の2年生存率は47.5%であった¹⁰⁾。ほぼ同様の対象患者に対して、本邦において行われたGEMによる術後補助化学療法のランダム化比較試験（厚労省・小菅班）でも、GEM補助化学療法群の2年生存率は48.3%であった¹³⁾。

一方、膵癌に対する術前化学療法（もしくは術前放射線化学療法）を、標準治療もしくは手術単独治療と比較したランダム化比較試験の報告は存在しないため、現時点で期待生存割合の推定は困難である。食道癌においては、術前化学療法群と術後補助化学療法群を比較した試験（JCOG9907）があり、術前治療群で5年生存率が20%向上した（術前治療群60.2% vs 術後治療群38.4%）と報告されている³⁸⁾。同様のプロトコールで行われたNAC-GS試験（UMIN-CTR 1504）での（非切除例を含む）ITT解析による2年生存率は45.7%であった（未公表データ）。同試験ではS-1の用量が少ないこと、術後補助化学療法が規定されていなかった点を考慮し、本試験での試験群（術前治療群）の2年生存率を50%と推定した。また、対照群（切除先行群）の切除率を80%（大動脈周囲リンパ節転移例、腹腔洗浄細胞診陽性、R2切除なども除いて）、切除後の術後補助療法遂行率を70%と推定し、切除／補助療法の2年生存率を50%、切除／補助療法非施行例の2年生存率を30%と推定すると、対照群の2年生存率は35%と推定される。両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、登録期間3年、観察期間2年とする条件で、必要症例数を求めると、各群163例となり、目標症例数は不適格例、除外例を考慮して360例とした。

試験群40例が術前化学療法を終了した時点で行われる切除率の判定に基づいて、下記の通り第Ⅲ相試験への移行を効果・安全性評価委員会で判定する。

Prep-01試験においては、100例中60例がR0もしくはR1切除が可能であり、非切除割合は40% (90%CI : 31.8~48.7%) であった。このことから本試験においては、非切除率が50%を上回らなければ第Ⅲ相試験へ移行するものとする。すなわち、40例中非切除症例が14例 (90%CI : 22.6~49.2%) までであれば第Ⅲ相試験へ移行する。ただし、非切除症例が14例を超えた場合でも、対照群の切除率を鑑み、第Ⅲ相試験への移行を判断する。

12.3. 各評価項目の統計解析方法

12.3.1. 生存期間・無再発生存期間に関する解析

Kaplan-Meier 法により各群の生存期間・無再発生存期間に対する累積生存率を求め、信頼区間はGreenwood の公式を用いて算出する。生存期間・無再発生存期間の群間の比較には、Log rank 検定を用いる。

生存期間・無再発生存期間に対する、予後因子の補正をCox 回帰により必要に応じて検討する。

12.3.2. 有害事象の解析

有害事象毎に患者毎の最悪 Grade を求め、カイ 2 乗検定 (必要に応じて Fisher の直接確率計算法) により群間の比較を行う。Grade3-4 に限った解析も行う。

12.3.3. その他の評価項目の解析

患者の内訳 (不適格例、逸脱・違反例、プロトコール治療中止例など)、患者背景、その他の評価項目の解析を行う。

13. 試験の中止・中断および終了

13.1. 試験の一部または全体の中止・中断

効果・安全性評価委員会は、必要に応じて試験の継続の妥当性を検討する。研究の一部または全体を中止あるいは中断せざるを得ない事態が生じた場合、同委員会は、本研究組織に試験の中止あるいは中断を勧告する。勧告に従い試験の中止あるいは中断を決定した場合、研究代表者は、効果・安全性研究に関与する全ての施設の研究責任者に速やかに通知する。各施設の研究責任者は、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。

13. 2. 試験全体の終了

研究代表者は試験終了後、各施設の研究責任者に研究が終了した旨を通知する。

14. モニタリングと監査

14. 1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。モニタリングは、データセンターに収集される記録用紙（CRF）の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリングは行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、検討される。

14. 2. モニタリング項目

- (1) 集積達成状況
- (2) 適格性：不適格例/不適格の可能性
- (3) 重篤な有害事象
- (4) プロトコール逸脱
- (5) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14. 3. 中間モニタリング

登録開始 3 年後の時点（もしくは予定 360 例登録終了時点のいずれか早い時点）で、イベント数の確認および症例数再算定の必要性を検討するために中間モニタリングを実施する。

14. 4. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、外科的切除等の治療、臨床検査や安全性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものを逸脱とする。

(1) 違反 violation

原則として以下の複数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。

- 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- 担当医/施設に原因がある
- 故意または系統的
- 危険または逸脱の程度が著しい

- 臨床的に不適切である

(2) 逸脱 deviation

(1)の違反にも、(3)の許容範囲にも該当しない逸脱

(3) 許容範囲 acceptable deviation

研究グループで、事前もしくは事後に許容範囲の設定を行う。

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。

14.5. 記録の保存

担当医は、試験者の同意に関する記録、報告書作成のためのデータ（検査結果等）、倫理委員会の承認書、各施設で作成された記録文書については、施設で定められた場所に適切に保管する。データセンターは、参加施設より得られたデータ、倫理委員会の承認書の写し、作業実施手順書、解析に関わる文書等を適切に保管する。本試験としての保管期間は、試験全体の中止または終了後5年を経過した日までとする。

15. 付随研究

本実施計画書作成時点、付随研究は計画されていない。本研究開始後に、新たに付随研究を行う場合は、別途研究計画書を作成する。

本研究で得られた一部または全部のデータのみを用いた付随研究の場合は、別途作成する研究計画書に対し、プロトコル委員会および効果・安全性評価委員会の承認を得てから行う。

本研究の一部または全部のデータ以外に新たに登録症例の情報を追加して行う付随研究の場合（遺伝子解析研究など）には、別途作成する研究計画書に対し、参加施設の倫理審査委員会の承認を得てから行う。

16. 被験者の費用と健康被害への対応

16.1. 被験者の費用

本試験のプロトコル治療は、承認済みの薬剤を使用して日常診療の範囲内で行われる。従って試験参加中の薬剤、検査を含む診療費は、全て試験に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われる。また、被験者に対する謝礼等はない。

16.2. 健康被害への対応

本試験参加中に有害事象が発生した場合、担当医は速やかに必要な対応（検査、治療、治療変更など）を行い、被験者の安全確保に努める。保険診療の範囲内で最適かつ最善の医療を提供するものす

る。本試験として健康被害への金銭的補償は行わない。

17. 研究資金源

本試験は、「厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業 課題番号：H24-被災地域一般-009（復興）」による研究費を資金源とする。

本試験の計画、実施、発表に関する意思決定は、研究組織が行う。試験に関する薬剤を製造販売する企業は、本試験の計画、実施、発表に関する意思決定に関与しない。

18. 研究成果の発表

本試験は、最初の患者登録までに UMIN 臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry; UMIN-CTR）に登録し、情報公開する。

試験実施期間終了後、データ固定後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果は、専門学会および専門雑誌に公表する。

また、本試験で得られたデータおよび結果は、本研究グループに属する。

19. 研究組織

本試験は、膵癌術前治療研究会（Study group of preoperative therapy for pancreatic cancer; PREP）と膵癌補助療法研究会（Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for pancreatic Cancer; JSAP）による多施設共同試験である。

19.1. 研究代表者

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学

海野倫明

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL : 022-717-7205, 7208 FAX : 022-717-7209

19.2. 研究事務局：

東北大学病院 肝胆膵外科

元井冬彦（プロトコール作成）、中川 圭、岡田恭穂、乙供 茂、青木 豪、渋谷恵美子

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL : 022-717-7205, 7208 FAX : 022-717-7209

E-mail : fmotoi@surg1.med.tohoku.ac.jp

19.3. プロトコール委員会

国立がん研究センター中央病院	小菅智男、上野秀樹
和歌山県立医科大学	山上裕機
東京大学	松山 裕
関西医科大学	里井壮平
奈良県立医科大学	庄 雅之
都立駒込病院	本田五郎
神戸大学	松本逸平
帝京大学	和田慶太
杏林大学	古瀬純司
東北大学	海野倫明、片寄 友、元井冬彦

19.4. 病理組織検討委員

東京女子医科大学	古川 徹
岩手医科大学	石田和之

19.5. 画像検討委員

東北大学	高瀬 圭、松浦智徳、田村 亮
------	----------------

19.6. 参加予定施設 (平成24年12月13日現在)

施設名	担当1	担当2
1 東北大学病院	元井冬彦	青木 豪
2 栃木県立がんセンター	菱沼正一	白川博文
3 筑波大学附属病院	佐々木亮孝	
4 埼玉県立がんセンター	坂本裕彦	網倉克己
5 千葉大学医学部附属病院	宮崎 勝	吉富秀幸
6 千葉県がんセンター	山本 宏	貝沼 修
7 国立がん研究センター東病院	小西 大	高橋進一郎
8 国立がん研究センター中央病院	小菅智男	奈良 聡
9 がん研究会有明病院	斎浦明夫	有田淳一
10 東京女子医科大学病院	羽鳥 隆	鈴木修司
11 杏林大学医学部付属病院	杉山政則	中里徹矢, 中里徹矢

12	帝京大学医学部附属病院	佐野圭二	和田慶太
13	防衛医科大学校病院	山本順司	青笹季文
14	東海大学医学部付属病院	中郡聡夫	古川大輔
15	横浜市立大学附属病院	遠藤 格	松山隆生
16	神奈川県立がんセンター	森永聡一郎	五代天偉
17	静岡県立静岡がんセンター	上坂克彦	杉浦禎一, 水野隆史
18	名古屋大学医学部附属病院	小寺泰弘	竹田 伸, 藤井 努
19	愛知県がんセンター中央病院	清水泰博	千田嘉毅
20	三重大学病院	伊佐地秀司	岸和田昌之
21	和歌山県立医科大学附属病院	山上裕機	川井 学
22	大阪大学医学部附属病院	永野浩昭	
23	国立病院機構大阪医療センター	中森正二	宮本敦史
24	関西労災病院	武田 裕	中平 伸
25	京都大学医学部附属病院	高折恭一	
26	京都府立医科大学附属病院	大辻英吾	生駒久視
27	兵庫医科大学病院	藤元治朗	黒田暢一
28	神戸大学医学部附属病院	具 英成	松本逸平
29	広島大学病院	村上義昭	上村健一郎
30	国立病院機構四国がんセンター	井口東郎	大田耕司
31	徳島大学病院	島田光生	森根裕二
32	香川大学医学部附属病院	鈴木康之	岡野圭一
33	九州大学病院	田中雅夫	高畑俊一
34	産業医科大学病院	山口幸二	佐藤典宏
35	北九州市立医療センター	西原一善	
36	国立病院機構九州がんセンター	池田泰治	前原伸一郎
37	熊本大学医学部附属病院	馬場秀夫	橋本大輔
38	宮崎大学医学部附属病院	千々岩一男	大内田次郎
39	関西医科大学附属枚方病院	里井壯平	
40	都立駒込病院	本田五郎	倉田昌直
41	奈良県立医科大学附属病院	中島祥介	庄 雅之
42	東京医科大学病院	土田明彦	永川裕一
43	岩手医科大学附属病院	若林 剛	高原武志
44	岩手県立中央病院	臼田昌広	

45	久留米大学病院	木下寿文	安永昌史
46	滋賀医科大学医学部附属病院	仲 成幸	塩見尚礼
47	自治医科大学附属さいたま医療センター	力山敏樹	野田弘志
48	鹿児島大学病院	新地洋之	又木雄弘
49	昭和大学横浜市北部病院	田中淳一	木田裕之
50	仙台オープン病院	及川昌也	
51	長崎大学病院	七島篤志	
52	(公財)田附興風会北野病院	寺嶋宏明	飯田 拓
53	東邦大学医療センター大森病院	渡邊 学	浅井浩司
54	藤田保健衛生大学病院	堀口明彦	石原 慎
55	仙台医療センター	島村弘宗	
56	仙台厚生病院	山内淳一郎	笠井明大
57	仙北組合総合病院	小野文徳	
58	日本医科大学付属病院	中村慶春	松下 晃
59	呉医療センター	種村匡弘	井上雅史
60	佐賀県立病院好生館	川添聖治	大塚大河
61	川崎医科大学附属病院	中村雅史	中島 洋
62	旭川医科大学病院	今井浩二	
63	富山大学附属病院	塚田一博	澤田成朗
64	福島県立医科大学附属病院	後藤満一	土屋貴男
65	石巻赤十字病院	金田 巖	兒玉英謙
66	気仙沼市立病院	大友浩志	
67	山形県立中央病院	櫻井直樹	

19.7. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は、効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

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。

委員長：三嶋秀行（愛知医科大学病院 臨床腫瘍センター）

委員：森田智視（横浜市立大学 臨床統計学・疫学）

張替秀郎（東北大学 血液・免疫病学）

19.8. 統計解析責任者

東京大学大学院医学系研究科 生物統計学分野

大橋靖雄、 松山 裕

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部 3号館別棟 5階

TEL : 03-5841-3520 (内線 : 23520) FAX : 03-3814-2779

19.9. データセンター

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) データセンター

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13-204

TEL : 03-5297-7771 FAX : 03-5298-8536

E-mail: gs_support@crsu.org

19.10. プロトコール作成

東北大学病院 肝胆膵外科 元井冬彦

20. 参考文献

- 1) Bassi C et al Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13. Review.
- 2) Wente MN et al Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761-768, 2007
- 3) Wente MN et al Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 142: 20-25, 2007
- 4) Dindo D et al Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 240:205-213. 2004
- 5) Shimosato Y et al Histological evaluation of effect of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1(1):19~35, 1971
- 6) Evans DB et al Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 127:1335-1339, 1992
- 7) がん・統計白書－罹患／死亡／予後－1999. 篠原出版新社編
- 8) がん情報サービス. 国立がん研究センターがん対策情報センターホームページ (<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>)
- 9) Tsukama H, Ajiki W, Ioka A, et al. Survival of Cancer Patients Diagnosed between 1993 and 1996: a Collaborative Study of Population-Based Cancer Registries in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(9)602-607
- 10) Neoptolemos JP, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1200-1210
- 11) Neoptolemos JP, et al. Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304(10):1073-1081
- 12) Oettle H et al Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 297: 267-277, 2007
- 13) Ueno H, et al A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer*. 101:908-915, 2009
- 14) Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990; 50:4417-22

- 15) 藤田昌英, 他: ノードマウス移植ヒトがんを用いた LY188011 の抗腫瘍効果の検討(第1報). *がんと化学療法* 1994 ;21:517-523
- 16) Heinemann V Hertel LW, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1988;48:4024-31
- 17) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7:548-57
- 18) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78:748-55
- 19) Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M, et al. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 1993; 53:4004-9
- 20) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83:141-5
- 21) Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001; 85:939-43
- 22) Inuyama Y, Kida A, Tsukuda M, et al. [Late phase II study of S-1 in patients with advanced head and neck cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28:1381-90
- 23) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34:1715-20
- 24) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000; 58:191-7
- 25) 大鵬薬品工業社内資料, 研究報告書 No. 235(2005)
- 26) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 2005;68:171-178
- 27) A. Funakoshi, T. Okusaka, et al. 2006 Joint Meeting of the American Pancreatic Association & International Association of Pancreatology. Board 89.

- 28) Ren Q, Kao V, Grem JL. Cytotoxicity and DNA fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2'-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 4:2811-8, 1998
- 29) Hidalgo M, Castellano D, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17:585-592, 1999
- 30) Di Costanzo F, Carlini P, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer*. 25: 185-9, 2005
- 31) Manuel Gonzalez-Baron, et al. Phase II study of a fixed-dose infusion of gemcitabine associated to UFT in advanced pancreatic cancer. *ASCO Annual Meeting 2002; Abstract No: 601*
- 32) Lee J, et al. Phase II study of gemcitabine combined with uracil/tegafur (UFT) in patients with metastatic pancreatic cancer. *ASCO Annual Meeting 2003 Abstract No: 1357*
- 33) Ueno H, Furuse J, et al. Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS Therapy) in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer †. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(8)953-958
- 34) Ioka T, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan : GEST study. *ASCO Annual Meeting 2011 Abstract No:4007*
- 35) がん診療ガイドライン「膵がん」 <http://www.jsco-cpg.jp/item/11/index.html>
- 36) がん診療ガイドライン「乳がん」 <http://www.jsco-cpg.jp/item/16/index.html>
- 37) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2010年版 日本乳癌学会編 金原出版
- 38) Ando N et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907) *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):68-74. Epub 2011 Aug 31.
- 39) Palmer DH et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul;14(7):2088-96. Epub 2007 Apr 24.
- 40) Sahara K et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery*. 2011 Mar;149(3):311-20. Epub 2010 Sep 6.

- 41) 米国国立衛生研究所 臨床試験登録 Clinical Trials. gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- 42) Louvet C et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3509-16.
- 43) 米国包括がんネットワーク (NCCN) Practice Guideline in Oncology - v.2 2012 Pancreatic Adenocarcinoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 44) 膵癌取扱い規約 2009年7月(第6版) 日本膵臓学会編 金原出版
- 45) 有害事象共通用語基準 v4.0 日本語版 JCOG 版 <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>

21. 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

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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

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。