

ゲムシタビン+アルブミン懸濁型パクリタキセル療法における皮疹の出現に
影響を与える因子の探索

研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 薬剤部 菅原 満

作成日
2025年6月22日 計画書案 第1版作成
2025年9月5日 計画書案 第1.1版作成

研究実施期間：実施許可日～2027年12月31日

1. 研究の背景

膵臓がんはわが国のがん死亡者数の第4位であり、その罹患者数も増加の一途を辿っている¹⁾。当疾患は早期発見が困難なことから、約70-80%が診断時点での切除不能症例であり、切除不能膵臓がんの全生存期間中央値は約8-11ヶ月、5年生存率は5%以下である²⁻⁵⁾。

ゲムシタビン(GEM)+アルブミン懸濁型パクリタキセル(nab-PTX)療法は局所進行・再発転移性膵臓がんの治療に用いられ、mFOLFIRINOX療法(オキサリプラチン、イリノテカイン、フルオロウラシル)とともに抗がん薬治療の中心となるレジメンである³⁻⁵⁾。一方、好中球減少、血小板減少、脱毛、末梢神経障害、末梢性浮腫、皮膚障害、関節・筋肉痛、薬剤熱等が高率で出現し、患者のQOL(quality of life; 生活の質)低下の要因となる³⁻⁵⁾。

その中でも皮膚障害は本治療で高頻度で認められる有害事象である。Uenoらは本治療の国内第2相試験において、全グレードの皮膚障害が47.1%、グレード3以上の重症例が5.9%で出現することを報告している[4]。ただし、本試験の参加者は34名と少数である。当症状に関する報告は多くは無いが、臨床的にその多くは斑状丘疹状発疹であり、既報を鑑みるとGEMによるものと推定される[6-8]。GEM誘発性皮疹のメカニズムは完全には解明されていないが、Tohyamaらは体幹における特徴的な分布を考慮するとアレルギー性とは異なる可能性があると推察している[8]。これら症状に対する対症療法は抗ヒスタミン薬の全身投与やステロイドの局所投与が中心となるが、具体的な治療方針は定まっていない。

本治療はそのほとんどが外来化学療法の対象となるため、症状マネジメントが後手になることが多い。早期発見を含む適切な症状マネジメントには発症時期やハイリスク群に関するデータの蓄積が重要と考えられるが情報は不足しているのが現状である。

2. 研究の目的

GEM+nab-PTX投与患者における皮疹の出現に関連する因子を探索する。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

(1) 対象者

2015年1月1日から2025年7月31日の間に北海道大学病院において膵臓がんに対するGEM+nab-PTX療法を投与された20歳以上の者を対象とする。

(2) 選択基準

- ① 電子カルテより処方履歴、検査値、患者基本情報などの患者情報、看護記録、薬剤管理指導記録が詳細に読み取ることが可能である者。
- ② 本研究の参加について研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者から拒否の申し出がない者。

(3) 除外基準

- ① 治療状況が他の患者から著しく逸脱していた者。
- ② 1コース目の治療を完遂できなかった者。
- ③ 過去にGEM投与歴を有する者。
- ④ 治療開始時点でのステロイド、抗アレルギー薬の定期的な全身投与を受けていた者。
- ⑤ 1コース目中に転院した者。

- ⑥ 治療開始時点で皮疹を発症していた者。
- ⑦ 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

既存の診療情報のみを用いる多機関共同観察研究である。

(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目 該当なし

(3) 観察及び調査項目とその実施方法

当研究は電子カルテ上の診療記録、薬剤管理指導記録等を用いた後方視的研究である。初回コースのみを評価する。有害事象の評価にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0を用いる。

研究対象者について、以下の項目の調査を行う。2025年7月31日までの診療情報を収集する。

- ① GEM および nab-PTX の投与量、スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法薬の投与内容、治療回数、GEM および nab-PTX の投与期間
- ② 治療開始時、治療中の検査結果データ(白血球数および分画、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能、腎機能、電解質、血清アルブミン、HbA1c、CRP)
- ③ 治療開始時の身体情報(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、パフォーマンスステータス)、アレルギー歴
- ④ 脇臓がんの病期・部位・転移の有無・治療歴・後治療
- ⑤ 合併症
- ⑥ 併用薬剤
- ⑦ 治療に伴う有害事象の有無・重症度・出現時期、それら症状に対する支持療法

上記調査項目については、エクセルシートに纏めパスワードをかけたファイルをメールで北海道科学大学へ送付し、解析を行う。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者の診療情報は、2015年1月1日から2025年7月31日の期間で調査対象となる。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用ID（情報が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたもの）を付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）に必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発

生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考える。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

皮疹の出現に関わる因子の同定

(2) 副次的評価項目

- ① 特定の患者群間での皮疹の出現率・出現時期および期間の比較
- ② 支持療法薬の効果
- ③ 皮疹発症時点での好酸球・好塩基球数の変動
- ④ 皮疹と他の有害事象発症の関連性の評価

7. 個々の研究対象者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者等から研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

8. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。なお、本研究実施に伴い、二次的な結果や所見（いわゆる偶発的所見）が得られることはない。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

10. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で研究機関の長の許可を得る。

研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、審査委員会における一括した審査を受けず、個別の

倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

11. 研究の中止、終了

(1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究代表者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

(2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

12. 研究実施期間

実施許可日～2027年12月31日

13. 目標症例数とその設定根拠及び解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

300例

【設定根拠】

既報⁴⁾での皮疹の出現率は約47.1%であったが我々の経験的に20%程度の出現率と推算した。多変量解析で6因子程度を多変量解析に組み込むと考えると最低でも300例が必要と算出され、現在の患者数および除外基準を考慮すると調査期間内に本症例数の集積は可能と判断した。なお、調査期間内に該当症例数を超過した場合には調査を実施した全症例のデータを解析に用いる。

(2) 解析方法

ロジスティック回帰分析を用いた単変量・多変量解析

皮疹の出現に影響を与える因子の抽出

Fisher's exact testあるいはMann-WhitneyのU検定

特定の患者群間の背景の比較

特定の患者群間の皮疹の発症率、出現時期および期間

ウィルコクソンの符号付き順位検定

皮疹発症群でのベースラインからの好酸球数・好塩基球数の変動

マクネマー検定

皮疹と他の有害事象の出現の関連性の検討

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、北海道大学病院の研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

16. 同意取得方法

本研究は自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関へ既存情報を提供しようとするものである。他の研究機関に情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」より、文書によるインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントをうけ、説明の方法及内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続きを行うことが困難な場合には、当該手続きを行うことを要しないとされている。本研究で用いる既存情報は、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れない場合が想定され、また、本研究は主として薬剤師が実施する研究であるため、現実的に研究対象者等に接して適切な同意を受ける機会がなく、同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすことがあることから、当該手続きを行うことが困難な場合に該当する。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないと判断されることから、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院および共同研究機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する情報の項目
- ③利用又は提供を開始する予定日
- ④情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する情報の取得の方法
- ⑥提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあっては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確

認する。

- ①情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ②既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

該当なし

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の進捗状況について

研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。

(2) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。

(3) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。

(4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告

研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告する。

(5) 研究に用いる情報等の管理状況

研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

(6) 研究終了（中止）の報告

研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。

19. 研究対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

20. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 情報の授受の記録

研究責任者は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び情報公開文書をもって記録の代用とし、（3）に従い保管する。

(2) 試料の保管及び廃棄の方法

該当なし

(3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、北海道大学病院薬剤部内および北海道科学大学薬学部の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報の取り扱いに注意して行う。

(4) 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、本研究計画書作成時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

なお、将来実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報については、北海道大学病院または北海道科学大学ホームページに掲載することで研究対象者が確認する機会を設ける。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を論文及び関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者所属先の診療科の研究費で実施する。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

菅原 満 北海道大学大学院薬学研究院教授／北海道大学病院薬剤部長

【連絡先】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683）

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【相談窓口】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683）

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683（内線 5683）

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【統計解析責任者】

北海道科学大学 薬学部・教授 斎藤 佳敬
北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1 011-676-8741

【共同研究機関・研究責任者】

北海道科学大学 薬学部・教授 斎藤 佳敬
北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1 011-676-8741
業務内容：解析業務

24. 参考資料・文献リスト

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2021年度版
- 2) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, et al. Validation of the 6th edition AJCC pancreatic Cancer staging system: report from the National Cancer Database. *Cancer.* 2007;110(4):738–744. doi: 10.1002/cncr.22852.
- 3) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691–703.
- 4) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, Mizuno N, Ioka T, Omuro Y, Nakajima TE, Furuse J. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Mar;77(3):595–603.
- 5) Blomstrand H, Scheibling U, Bratthäll C, Green H, Elander NO. Real world evidence on gemcitabine and nab-paclitaxel combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2019 Jan 8;19(1):40.
- 6) Chen YM, Liu JM, Tsai CM, Whang-Peng J, Perng RP. Maculopapular rashes secondary to gemcitabine injection for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1743–4.
- 7) Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Apr;58(4):545–70.
- 8) Tohyama M, Asagi A, Nakasya A, Iuchi S, Hashine K. Characteristic distribution of maculopapular rash caused by gemcitabine-based chemotherapy. *J Dermatol.* 2021 Feb;48(2):215–218.