

第6回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年5月 23 日	

## 先進医療審査の照会事項（柴田構成員1）に対する回答

先進医療技術名：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

日付 2013年5月16日

所属、氏名 滋賀医科大学医学部附属病院 消化器外科 村田 聡

1. 安全性に関わる規定（研究実施計画書 p19「13. 緊急時の連絡・処置」）に、先進医療 B として本臨床試験を実施する場合に必要な報告事項・報告手順の規定が含まれていない。申請書 様式第3号 p21「9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び保証内容」に記載されている内容をより具体的なものとし、引用している通知を最新のものに更新した上で、この内容を研究実施計画書に追記することが必要である。必要に応じて申請書 様式第3号も改訂を行うこと。

### 【回答】

ご指摘を受けて、試験実施計画書に緊急時の報告事項・報告手順の記載を以下のように追加しました。また、先進医療通知に基づく厚生労働省への安全性報告についての記載を追加しました。なお、試験実施計画書及び申請書で引用している通知を最新のものに訂正しました。

---試験実施計画書 P15

#### 7.3. 重篤な有害事象発生時の対応

試験担当医師は、重篤な有害事象および不具合が発現した場合、直ちに適切な処置を講ずるとともに、速やかにその旨を研究代表者に伝える。

研究代表者は、必要に応じて登録の一時停止や試験担当医師への周知事項の緊急連絡を行い、研究事務局に対し口頭ならびに文書で報告する。

研究代表者は効果安全性評価委員会の開催を依頼し、本試験の継続、中止、実施計画の変更について意見を求めるものとする。効果安全性評価委員会は研究代表者に検討結果を報告し、研究代表者はその勧告を踏まえて、試験の継続の可否を含めた対応を決定し、その内容と以後の対応を試験担当医師に連絡する。

連絡を受けた試験担当医師は、必要に応じて被験者にその内容を伝えしかるべき対応を行う。また研究代表者は医療機関の長および倫理委員会にその旨を報告する。

研究代表者は、平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に

第6回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年5月 23 日	

係る届出等の取扱いについて」第3の8の(3)に基づき厚生労働省に報告を行う。

---申請書 P21

9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

その他の補償の内容：

金銭的補償は行わないが、医学的に最善と思われる対処を行う。具体的には、医療過誤であるか否かに関係なく、重大な事態の発生に当たってはまず医療上最善の処置を講じ、被験者ならびにその家族に事態の状況、現在実施している回復措置とその見通しについて可能な限り客観的かつ正確な情報を提供する。担当医師は滋賀医科大学附属病院医療安全管理委員会作成の医療安全マニュアルに基づき、速やかに診療科長に連絡し状況を説明の上、指示を仰ぎ、改善策を検討する。また、先進医療審査委員会に報告する。先進医療審査委員長は報告を受けた時には必要に応じ、医療安全管理者、当事者および担当診療科長の出席を求めて先進医療審査委員会を開催し必要な対応を行う。委員会において重篤な有害事象又は不具合と判断した事例においては、病院長及び倫理委員会に報告する。また、これらの対応、結果については公表し、先進医療に係る重篤な有害事象報告については平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」第3の8の(3)に基づき厚生労働省に報告を行う。

なお、医療過誤であると判断した場合には、本院及び医師が加入している損害賠償責任保険で対処する。

2. 臨床試験実施計画書 p22「20. データの保存」には「検査データ・被験者の同意に関する記録等は、GCP の理念に従って実施医療機関において保存する」とされているが、症例報告書等のデータ管理体制が明確にされていない。また、申請書 様式第 3 号 p21「試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」には、症例報告書の控や各種文書を臨床研究開発センター内に送付し、管理・保存すると記されているが、試験実施期間中のデータマネージメントは研究事務局ではなく、臨床研究開発センター側で行うという理解でよいか。具体的な手続きを臨床試験実施計画書に追記する必要がある。追記内容に応じて申請書 様式第 3 号も改訂すること。

【回答】

ご指摘のとおり、試験事務局ではなく臨床研究開発センターにおいてデータの

管理等を行います。明確となるように試験実施計画書及び申請書に以下のような記述を追加しました。

---試験実施計画書 P11

#### 6. 試験方法

本臨床試験は滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。またデータの品質管理、書類の保管、管理を臨床研究開発センターが行う。適格基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。試験担当医師より試験の説明、同意を行い、同意が得られた場合症例登録用紙を研究事務局へFAXし、事務局にて登録を行う。

データ収集については、試験担当医師が適切な時期に症例報告書を作成し、臨床研究開発センターへ提出する。また、効果安全性評価委員会が研究についての効果安全性の評価をおこなう。

---申請書 P22

#### 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保管方法

試験担当医師は診療録に記録を残すとともに、試験等の実施に係る必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を臨床研究開発センターへ提出する。臨床研究開発センター内の臨床研究管理部門では、個人情報保護のもと、データの品質管理、書類の保管、整理を行う。統計解析には臨床研究開発センターの統計専門家が参加する。研究発表後15年後にすべての記録を廃棄する。

3. 臨床試験実施計画書の中には、具体的な解析方法が記されていない。主要評価項目等に対して、どのような解析方法をとるのか、セクションを設けて追記する必要がある。

#### 【回答】

試験実施計画書に「12. 統計解析」という章を新たに設け、統計解析について以下のとおり記述を追加しました。

---試験実施計画書 P26

#### 12. 統計解析

評価項目の解析は、登録終了後2年間追跡期間とし、追跡期間終了後にすべての評価項目について解析を行う。解析は臨床研究開発センターが行い、解析結果を「解析報告書」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、効果安全性評価委員会に提出する。

4. 目標症例数は CY0P0 が 35 例、CY1 または P1 が 26 例とされているが、一方のサブグループで目標症例数を達成しても、もう一方が目標に達するまで登録の継続が必要になると考えるが、そのような理解で正しいか。臨床試験実施計画書内に、登録終了となる場合の条件と手順について具体的に記すべきである（申請書 様式第 3 号 p20 には「CY0P0 症例の集積ペースは(略)約 2 倍速いと思われるが、予定症例数も多いため、大きな問題とはならないと考える」とは記されているが、具体的な手続きとして書き下しておく必要がある）。追記内容に依じて申請書 様式第 3 号も改訂すること。

【回答】

ご指摘のとおり、誤解を招く記載になっていました。CY0P0 の症例と CY1 または P1 の症例の両方が目標症例数に達するまで、症例登録を継続します。これを明確にするため、試験実施計画書及び申請書に、症例登録終了の条件と手順についての説明を以下のとおり追加しました。

---試験実施計画書 P25

11.1.1 症例の取扱い

有効性、安全性の評価及び投与状況の解析対象集団は、適格症例のうち薬剤が投与された症例とする。治療開始後に不適格と判断された症例（登録時すでに存在していたと考えられる遠隔転移症例など）については判明時点で本試験を打ち切り、除外して解析する。

登録の終了は、CY0P0 が 38 例かつ CY1 または P1 が 26 例集積され、これらの症例が適格基準を満たすことが確認された場合とし、術中腹腔内温熱化学療法を施行した全ての症例を解析対象とする。終了の時期は臨床研究開発センターが決定し、研究事務局より試験担当医師へ連絡する。

---申請書 P20

登録の終了は、CY0P0 が 38 例かつ CY1 または P1 が 26 例集積され、これらの症例が適格基準を満たすことが確認された場合とし、術中腹腔内温熱化学療法を施行した全ての症例を解析対象とする。CY0P0 症例の集積ペースは CY1 または P1 の症例の集積の約 2 倍速いと思われるが、予定症例数も多いため、大きな問題とはならないと考える。終了の時期は臨床研究開発センターが決定し、研究事務局より試験担当医師へ連絡する。

5. 症例報告書として「症例報告書 (Case Report Form)」「症例報告書 (Case Report Form) 症例登録時 (術後)」「症例報告書 (Case Report Form) 術後退院時 (病理結果後)」「症例報告書 (Case Report Form) フォロー中イベント発生時」の 4 種類提

出されているが、これらはいずれも同じ内容でタイトルのみが違うものようである。具体的には、4枚いずれにも「性別」「手術年月日」「最終生存年月日」「生死」「死因」「腹腔内温熱化学療法(HIPEC)使用薬剤・量」「手術術式」「術後入院日数」「術前・術中診断」などの項目が共通して含まれている。しかし、一度記入すれば変わらない項目(性別、手術年月日など)、症例登録時には記載のしようがない事項(術後入院日数)などが含まれている。逐一重複して記載することは考えがたく、それぞれの時期に必要な項目に絞った症例報告書を作成するべきである。

**【回答】**

ご指摘を受け、症例報告書の内容の見直しを図り、登録時、術後、イベント発生時、試験の中止・終了時のそれぞれの時期に必要な項目を記載できる様式に変更しました。添付の症例報告書をご確認ください。

6. 本臨床試験では副次評価項目として、無再発生存期間、無増悪生存期間が挙げられている。症例報告書には、再発日を記録する欄はあるが、最後に再発が無いことを確認した日を記録する欄がない(無再発生存期間の解析を行うのであれば「打ち切り日」すなわち、イベントがないことを確認した最後の日付を記録することが必須である。「症例報告書(Case Report Form)フォロー中イベント発生時」という名称の症例報告書があるのでイベント日は拾えるが、最後にイベントがないことを確認した日を記録するところはない)。また、無増悪生存期間を解析するためのデータを記載する欄がない。つまり、現在の臨床試験実施計画書の規定・症例報告書の内容では、本臨床試験のデータマネジメント及び結果の解析に支障を来すことになる。他の評価項目も含め、具体的に解析が実施できるように症例報告書の体裁、症例報告書の種類、症例報告書の作成時期を定め、臨床試験実施計画書の中に追記することが必要である。

**【回答】**

登録時、術後、イベント発生時、試験の中止・終了時のそれぞれの症例報告書の様式を見直すとともに、試験実施計画書の評価項目と整合性を合わせて記載項目を整理しました。また、「最後にイベントがないことを確認した日」を記載する欄を設けました。添付の症例報告書をご確認ください。

これに合わせて、試験実施計画書に症例報告書の記載時期と内容に関する記載を以下のとおり追加しました。

---試験実施計画書 P23

8.10. 時期と内容

・登録時：患者背景 自他覚所見 血液学的検査 血液生化学検査 循環器検査

- ・術後 1 日目、術後退院時：手術所見 術後合併症
- ・追跡期間中イベント発生時：イベントの詳細報告 自他覚所見 血液学的検査  
血液生化学検査 循環器検査
- ・試験中止時、終了時：中止次詳細 自他覚所見 血液学的検査 血液生化学検査

7. 臨床試験実施計画書 p12 に「有害事象の発現の有無と程度」として「症状、発現日、程度、処置内容および経過ならびに本試験薬との因果関係を「症例報告書」に記入」と定められているが、症例報告書には「合併症」名を記載する欄と「Grade」を記載する欄のみしか設けられていない。その他にも、臨床試験実施計画書で定められている観察・検査・評価項目のうち 4 種類の症例報告書のいずれにも記載欄がないものがある。他の項目も含め、症例報告書の体裁等を改訂することが必要である。

【回答】

ご指摘のとおり、症例報告書の項目に不足がありましたので、各段階の症例報告書の項目を試験実施計画書に沿うように見直し、様式を改定しました。また、有害事象が発生した場合の記入欄を設けました。添付の症例報告書をご確認ください。

8. 主要評価項目 生存率の解析はサンプルサイズの計算方法に基づいて推察すると、3 年生存率を Kaplan-Meier 法で推定し、片側  $\alpha=0.05$  に対応する 90%信頼区間を算出し、その信頼区間下限が閾値である 80.1%(CY0P0 の場合)あるいは 78%(CY1 または P1 の場合)を越えるか否かを調べる、というものであろうと考えるが、このような理解で合っているか。もしそうであるならば、CY0P0 に対する観察期間を 3 年でなく 2 年とした理由を説明されたい（現状では、登録 2 年、観察期間 2 年であるので、解析時点で 3 年以上の追跡を行っている症例は登録例の半分に留まるが、あえてそのような選択をしたということか）。

【予定症例数の修正】

まずはじめに、CY0P0 における予定症例数ですが、「SWOG One Arm Survival Program により 31 例の解析が必要と推計されたため、約 10%の不適合症例を考慮し 35 例の登録を予定した。」と記されていますが、再計算の結果、誤記が判明しました。正確には、「34 例の解析が必要と推計され、約 10%の不適合症例を考慮し 38 例の登録を予定した。」に修正いたします。従って、CY1 または

P1 の予定症例数が 26 例であるので、全症例数は 64 例の登録を予定しているに修正いたします。

【回答】

腹腔内癌細胞が陰性の症例（CY0P0）では、対照とするべき標準治療は、先行して実施された ACTS-GC 試験（Stage II/III 胃癌治癒切除症例に対する手術単独と TS-1 療法の無作為化比較試験、Sasako M et al: J Clin Oncol 29 (33) 4387-93, 2011）で示された、胃切除+D2 リンパ節郭清術後に S-1 (80mg/m<sup>2</sup>) を 1 年間内服する術後補助化学療法と考えられ、その 3 年生存率が 80.1%であったことから、本療法の CY0P0 の 3 年生存率を 95%と期待し、登録期間 2 年間、最終登録からの経過観察期間 2 年間、 $\alpha=0.05$ 、Power = 0.80 と設定しました。SWOG One Arm Survival Program を用いて必要サンプル size を計算すると、34 例の解析が必要と推計され、約 10%不適格症例を考慮し、38 例の登録を予定しています。ご指摘のとおり、経過観察期間を 3 年間とすれば、すべての症例を対象とした 3 年生存率が確定します。しかし、経過観察期間が 2 年であっても、統計計算により、34 例を解析すれば有意な差が得られる予定です。仮に、経過観察期間を 3 年にすれば、SWOG One Arm Survival Program を用いた計算から得られる必要サンプル size は 26 例とさらに少なくなります。登録期間 2 年で 38 例の登録は可能と判断しました。

9. 試験実施計画書の変更にあたっては、「試験審査委員会の了承」を得る旨定められているが（臨床試験実施計画書 p20）、試験審査委員会の構成、役割が示されていない。この点について、研究実施計画書に具体的に追記することが必要である。追記内容に応じて申請書 様式第 3 号も改訂すること。

【回答】

試験実施計画書の変更にあたり了承を得るのは「試験審査委員会」としていましたが、「滋賀医科大学倫理委員会」の誤りでした。試験実施計画書及び申請書の記述を以下のとおり訂正し、倫理委員会の構成、役割について補足しました。

---試験実施計画書 P27

14. 試験実施計画書の変更

研究代表者は、本試験中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、改訂を行う。

研究代表者は改訂した内容について滋賀医科大学倫理委員会の承認を得る。研究事務局は倫理委員会承認後、改訂した内容を速やかに試験担当医師に連絡する。

滋賀医科大学倫理委員会

倫理的観点および科学的観点から臨床試験の実施または継続について判断する。倫理委員会の構成員は医学、医療の専門家等自然科学の有識者が 8 名、法律学の専門家等人文・社会学の有識者が 2 名、一般の立場を代表する者 1 名で構成され、外部委員 2 名を含む男女両性で構成されている。

---申請書 P21

#### 8. モニタリング体制及び実施体制

研究代表者は、本試験中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、変更内容とその理由を研究代表者および研究事務局に報告し協議をした上で改訂を行う。研究代表者は改訂した内容について滋賀医科大学倫理委員会の承認を得る。研究事務局は倫理委員会承認後、改訂した内容を速やかに試験担当医師に連絡する。

滋賀医科大学倫理委員会は、倫理的観点および科学的観点から臨床試験の実施または継続について判断する。構成員は医学・医療の専門家等自然科学の有識者が 8 名、法律学の専門家等人文・社会学の有識者が 2 名、一般の立場を代表する者 1 名で構成され、外部委員 2 名を含む男女両性で構成されている。

10. 「臨床試験実施計画書 14. 2 試験の中止に「試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、試験担当医師は、速やかに研究代表者および試験参加医師に試験の中止およびその理由を報告」とあるが、これは試験担当医師の役割ではなく、研究代表者などの役割ではないか(記載間違いではないか?)個別患者ごとの試験治療の中止等(試験担当医師の判断によるもの)と試験そのものの中止(一試験担当医師の判断によって決められないもの)とが明確に切り分けられるようにし、また、各役割を担う方の間の情報の流れが明確になるよう記載整備する必要がある。」

#### 【回答】

ご指摘のとおり、記載が誤っていました。個別患者に対する試験中止時の報告手順と、それを受けて研究代表者が試験全体の中止を決定する場合の流れを以下のとおり記載しました。

---試験実施計画書 P27

#### 15. 1. 試験の中止

本試験中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、試験担当医師は速やかに研究代表者に報告する。

研究代表者は新規の登録を一旦中断し、効果安全性評価委員会の開催を依頼



し意見を求めなければならない。研究代表者はその勧告を踏まえ試験の中止の必要性を判断する。

研究代表者が試験の中止を決定した場合は、その理由および以後の対応を試験担当医師に連絡する。

研究責任者は滋賀医科大学倫理委員会に報告を行い、試験担当医師は、被験者に中止およびその理由を伝え必要な措置を行う。

11. 「効果安全性評価委員会を設置し、症例ごとの有効性、安全性の評価を行い、試験の継続の適否又は試験実施計画の変更について審議する」（臨床試験実施計画書 p22）とあるが、効果安全性評価委員会の構成が示されていない。また、提示されている役割には、①試験審査委員会の役割と重複があり役割分担が不明確である、②「症例ごとの有効性、安全性の評価」の具体的な手順が定められていない（例えば CY0P0 の一例目の 2 年後の観察が終わるのは、予定通りに本試験が進捗していた場合には全例が登録終了している時期であり、もしも症例ごとの「有効性、安全性の評価」を症例ごとの観察終了時に行うとすればその意義は低いはずである。では、いつ、どのような情報に基づき評価を行うのかという話になるが、それが明確にされていない）、という問題点がある。以上に関して、研究実施計画書に具体的に追記することが必要である。追記内容に応じて申請書 様式第 3 号も改訂すること。

#### 【回答】

ご指摘のとおり、効果安全性評価委員会の構成と役割の記載が不十分でした。試験実施計画書及び申請書に委員会についての記載を以下のとおり追加しました。

なお、倫理委員会（試験審査委員会は誤りでした）との役割分担を整理して記載を変更しました。

---試験実施計画書 P11, P28

#### 6. 試験方法 (P11)

本臨床試験は滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。またデータの品質管理、書類の保管、管理を臨床研究開発センターが行う。適格基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。試験担当医師より試験の説明、同意を行い、同意が得られた場合症例登録用紙を研究事務局へ FAX し、事務局にて登録を行う。

データ収集については、試験担当医師が適切な時期に症例報告書を作成し、臨床研究開発センターへ提出する。また、効果安全性評価委員会が研究につ

第6回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年5月 23 日	

いての効果安全性の評価を行う。

効果安全性評価委員会の開催

研究全体の安全性の管理を行うため、術後腹腔内温熱化学療法初回実施および3例集積時点で有害事象発生等について検討する。また、重篤な有害事象および不具合が発生した際には、研究代表者は効果安全性評価委員会の開催を依頼し、速やかに検討を行う。

#### 17.4. 効果安全性評価委員会 (P28)

効果安全性評価委員会は、研究代表者及び試験担当医師から独立した組織であり、客観的に効果、安全性を評価し、研究代表者に研究計画の変更、試験の継続、中止について勧告する。

委員長 財団法人先端医療振興財団 村上雅義

群馬大学大学院 浅尾高行(日本ハイパーサーミア学会理事)

福井大学 片山寛次(日本ハイパーサーミア学会理事)

名古屋大学 小林大介

#### ---申請書 P21

#### 8. モニタリング体制及び実施体制

滋賀医科大学医学部附属病院 臨床研究開発センターによりモニタリングを行い、臨床試験の進行状況の調査、プロトコル遵守の確認、必須文書の確認、逸脱の確認、モニタリング報告書作成などを行う。試験計画の進捗状況を月に1回調査し、メールにて配信し情報の共有を図る。

研究全体の安全性の管理を行うため、効果安全性評価委員会を開催し、術後腹腔内温熱化学療法初回実施および3例集積時点で有害事象発生等について検討する。また、重篤な有害事象および不具合が発生した際には、研究代表者は効果安全性評価委員会の開催を依頼し、速やかに検討を行う。

効果安全性評価委員会は、研究代表者及び試験担当医師から独立した組織であり、客観的に効果、安全性を評価し、研究代表者に研究計画の変更、試験の継続、中止について勧告する。

構成員は、次のとおり。

委員長 財団法人先端医療振興財団 村上雅義

群馬大学大学院 浅尾高行(日本ハイパーサーミア学会理事)

福井大学 片山寛次(日本ハイパーサーミア学会理事)

名古屋大学 小林大介

12. 申請書 様式第3号 p19「7-2. 予定の試験期間及び症例数」に予定症例数が61例であることが記されている。その下に「うち、既の実績のある症例数」と記されているが、この既の実績のある症例数はこれから実施される臨床試験の症例数にはカウントされないものであるので、「うち、」を削除すること。

【回答】

ご指摘のとおり削除しました。

13. 臨床試験実施計画書には、版番号、作成日、改訂・改正日を表紙に記すこと。

【回答】

ご指摘のとおり、表紙に版番号等を追加しました。

---試験実施計画書表紙

2012年7月31日 滋賀医科大学倫理委員会承認 Ver 1.1.

2009年10月27日 滋賀医科大学倫理委員会承認 Ver 1.0.

## 先進医療審査の照会事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

日付 2013年5月17日

所属、氏名 滋賀医科大学医学部附属病院 消化器外科 村田 聡

1. 前回照会事項 3. にて「臨床試験実施計画書の中には、具体的な解析方法が記されていない。主要評価項目等に対して、どのような解析方法をとるのか、セクションを設けて追記する必要がある。」との指摘をしたが、これは、主要評価項目等の解析に関して、有意水準・信頼係数、解析に用いる統計手法（例えば、Kaplan-Meier 法で推定した3年生存割合とその90%信頼区間を算出するのか？など）、CY0P0、CY1 または P1 それぞれの場合の判断基準（例えば、前述の信頼区間下限が CY0P0 の場合は 80.1%を越えたときに有効性が示されたと判断するのだと推察するが、そういった情報）等を具体的に特定し、記すよう求めるものである。「12. 統計解析」の章にこれらを追記すること。

## 【回答】

ご指摘の点をふまえて、「12. 統計解析」の章を大幅に変更し、以下のとおり記載しました。

## ---試験実施計画書 P26

本試験では患者登録終了後に行う主要エンドポイントに対する解析を主たる解析とする。評価項目の解析は登録終了後、2年間の追跡期間終了後に実施する。本試験の主たる解析の目的は「進行胃癌に対する腹腔内温熱化学療法が十分な有効性を有するかどうか」を評価することである。主解析では主要エンドポイントである3年生存割合(以下生存率)について、Kaplan-Meier 法を用いた生存率曲線から推定された生存率および90%信頼区間を算出する。CY0P0、CY1 または P1 それぞれの有効性の判断基準については、前述信頼区間の下限が既存研究の生存率の値(例:CY0P0 では80%)を越えた場合に有効とする。

2. 前回照会事項 5. 回答として提出された症例報告書が4種類あるが、例えば「症例報告書 (Case Report Form) 登録時」は3枚綴りとなっており、p2、p3に「評価時期：術後」の検査結果等を記載する様式となっている。

まず、「評価時期：術後」との記載は恐らくタイプミスだと思われるので、他

の症例報告書も含め、修正しておくこと。

次に、この「症例報告書（Case Report Form）登録時」は、臨床試験実施計画書「5. 登録」で定められている「所定の症例登録用紙」として用いられるものであると解釈したが、提出された症例報告書の体裁であれば、登録時に（すなわち試験治療が開始される前に）、p2、p3 に記されている全項目の検査を行い、その上で3枚綴りをFAX送付するということになる。このような理解で正しいか。もしそうではなく p1 と p2～p3 は別の時期に用いられるべき用紙なのであれば、同一綴りにしない方が良く考えるが如何か。

#### 【回答】

臨床試験実施計画書「5. 登録」に記載した登録票を新たに作成し、症例報告書を3種類にしました。

以下のとおり、臨床研究実施計画書に登録の手順等を追記し、症例報告書の作成時期と種類を明確に記載しました。

#### ---試験実施計画書 P11

##### 5. 登録

試験担当医師は、対象症例であることを確認後、登録票の仮登録欄を記入し、胃癌手術までに、研究事務局にFAXにて仮登録を行う。術後の最終診断が確認されたら、登録票を完成し研究事務局にFAXする。研究事務局は適格例について登録を行う。

#### ---試験実施計画書 P11

##### 6. 試験方法

本臨床試験は滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。またデータの品質管理、書類の保管、管理を臨床研究開発センターが行う。試験担当医師より試験の説明同意を行い、同意が得られた場合登録票を研究事務局へFAXし、事務局にて仮登録を行う。術後の最終診断が確認されたら、登録票を完成し研究事務局へFAXし、研究事務局は適格例について登録を行う。

適格基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しない場合に登録適格例とする。

データ収集については、試験担当医師が適切な時期に症例報告書を作成し、臨床研究開発センターへ提出する。また、効果安全性評価委員会が研究についての効果安全性の評価を行う。

#### ---試験実施計画書 P24

##### 8.10. 時期と内容

・作成時期：術後 - 患者背景 手術所見 術前・術後自他覚所見 術前・

第6回先進医療技術審査部会	資料1-3
平成 25 年5月 23 日	

術後血液学的検査 血液生化学検査 循環器検査

・作成時期：イベント発生時 - イベントの詳細報告 自他覚所見 血液学的検査 血液生化学検査 循環器検査

・作成時期：試験終了(中止)時 - 中止時詳細 自他覚所見 血液学的検査 血液生化学検査 循環器検査

## 先進医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

日付 2013年5月16日

所属、氏名 滋賀医科大学医学部附属病院 消化器外科 村田 聡

## 1. 1頁第3パラグラフから第4パラグラフ

たしかに3種類の抗がん剤は承認済みですが、この書き方ですと、腹腔内投与が認められているように読めます。また、「今までの治療法」が何か説明がありません。両方について説明してください。

## 【回答】

シスプラチン、フルオロウラシルについては腹腔内への投与が承認されていない旨の説明を以下のとおり追加しました。また、進行胃がんの患者さんに対する通常の治療方法についての説明を追加しました。

---同意説明文書 P1

今回、あなたの治療に用いるマイトマイシン、シスプラチン、フルオロウラシルは、ともに胃がんに対して有効であることが確認されており、厚生労働省から注射薬として静脈内への使用を許可されている薬剤です。しかし、腹腔内への使用はマイトマイシンのみが許可されていて、シスプラチン、フルオロウラシルには未だ許可がありません。

通常、進行胃がんの患者さんは、胃がん手術の後に術後化学療法を受けられます。今回、私たちは、あなたのような腹膜播種再発リスクのある進行胃がんの患者さんに、通常の治療法に加えて、マイトマイシン、シスプラチン、フルオロウラシルの腹腔内への投与を行う腹腔内化学療法と温熱治療を併用した腹腔内温熱化学療法を受けていただき、通常の治療法よりも高い効果が得られるかを確かめる「臨床試験」を計画いたしました。

## 2. 2 頁（「2. 試験の方法」）

いくつかの用語が患者さんにはわかりにくいように思います（口頭で説明を受けるのかもしれませんが）。

- ・ 消化管を再建
- ・ 加温生殖水に混和
- ・ 持続環流
- ・ 分時環流量
- ・ 用手的にくまなく腹腔内を攪拌また、以下は具体的にどのようなものか説明が必要なように思います。
- ・ 腹腔内加温システム
- ・ 対外循環ポンプを用いて（絵はあるのですが文章での説明が必要なように思います）

## 【回答】

患者さんに分かりやすくなるよう、以下のとおり平易な表現に修正しました。また、一部表現を補足しました。

## ---同意説明文書 P2

胃がんを切除し、再び食事が摂れるように消化管をつなぎなおした直後に、腹腔内に生理食塩水5リットルを入れ、腹腔内加温システムを用いて腹腔内を加温します。腹腔内が42℃に到達した時点で、マイトマイシン(MMC)10mg、シスプラチン(CDDP)50mg、フルオロウラシル(5-FU)1000mgを腹腔内に注入し、温められた生理食塩水と混ぜ合わせます。腹腔内を十分に攪拌し、再び腹腔内が42℃に加温された時点から、30分間腹腔内を持続的に抗がん剤の入った温かい生理食塩水で満たし、十分に洗います。抗がん剤入り腹腔内溶液の温度を均一に保つために、心臓手術の際に使用する体外循環ポンプや熱交換器と回路からなる腹腔内加温システムを用い、体温で冷やされてしまう腹腔内溶液を回収し、加温したあと再び腹腔内へ戻して循環させます。腹腔内温度が厳密に42℃以上43℃以下になるように、循環させる腹腔内溶液の速さを調節すると共に、術者の手でくまなく腹腔内を攪拌し、腹腔内温度を管理します。30分経過後、速やかに腹腔内溶液を吸引し廃棄します。