

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】 関西医科大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 54 S-1 内服投与並びにパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法

【適応症】 初回治療予定の他臓器に遠隔転移のない腹膜転移を伴う膵癌

【試験の概要】

他臓器に遠隔転移のない画像上局所進行膵癌に対して審査腹腔鏡検査もしくはバイパス手術を行い、腹膜播種や腹腔洗浄（腹水）細胞診陽性を病理学的に診断する。腹腔内投与ルート作成のために、腹壁ポートを留置する。試験群（90名）は、治療開始後21日間を1コースとし、S-1は80mg/m²を14日間内服、7日間休薬。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与。1週間休薬後コースを繰り返す。プロトコルを遵守して、治療を継続する。病勢悪化、重篤な有害事象、患者の希望などのあるときにはプロトコル治療を中止もしくは終了する。試験期間中に根治切除が行われた場合、術後も当該治療を継続する。遠隔転移膵癌の標準治療であるゲムシタビン+nab-paclitaxel治療（28日を1コースとして、nab-paclitaxelを125mg/m²、ゲムシタビンを1000mg/m²をそれぞれday1, 8, 15に3週間連続投与し、4週目は休薬）を施行する患者を対照群（90名）として、ランダム化比較試験で試験群の有用性を検証する。

- 主要評価項目：全生存期間
- 副次評価項目：
 - 抗腫瘍効果：治療開始後2ヶ月毎に造影CTを撮影し、RECISTで評価
 - 症状緩和効果：腹水消失率、腹腔洗浄細胞診陰性化率、切除率、腫瘍マーカー減少率
 - 無増悪生存期間
 - 安全性：Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0を用いて、有害事象をgrade判定する。

【実施期間】

被験者登録期間：倫理委員会承認後（平成28年6月）～令和3年11月

追跡期間：登録終了後から 1.5 年

研究実施期間：倫理委員会承認後（平成 28 年 6 月）～令和 5 年 5 月

【予定症例数】

180 症例（治療群 90 例、対照群 90 例）

【現在の登録状況】

0 症例（2019 年 10 月 29 日現在）

【主な変更内容】

1. 試験期間の 1 年の延長

- ・被験者登録期間：倫理委員会承認後（平成 28 年 6 月）～令和 3 年 11 月
→令和 4 年 11 月
- ・研究実施期間：倫理委員会承認後（平成 28 年 6 月）～令和 5 年 5 月
→令和 6 年 5 月

2. 記載整備

1) 適格基準：

修正前 1) 組織ならびに細胞学的に浸潤性膵管がんと診断される、もしくは審査腹腔鏡検査や開腹手術にて腹膜転移（腹膜播種や腹水細胞診もしくは腹腔洗浄細胞診陽性）が診断される

修正後 1) 組織ならびに細胞学的に浸潤性膵管がんと診断された、もしくは審査腹腔鏡検査や開腹手術にて腹膜転移（腹膜播種や腹水細胞診もしくは腹腔洗浄細胞診陽性）が診断された下記の A) と B) のいずれかに該当する患者。

A) 画像上局所進行膵癌：腹膜播種の存在もしくは腹腔細胞診陽性と診断された患者

B) 画像上切除可能膵癌：腹膜播種の存在

変更理由：従前より試験デザインで明記されていた適格基準であり、本試験の研究責任医師及び研究分担医師には自明の適格基準であった。しかし、臨床研究法への完全移行及び施設数増加に伴い、より適格基準を簡潔・明確にすることで解釈の違いによる不適合症例登録を防止するための記載整備を行った。

2) 除外基準

修正前 2) 原発巣が切除可能（NCCN ガイドラインに基づく resectable/borderline resectabl status）である、腹水や腹腔洗浄細胞診陽性患者

修正後 2) 原発巣が切除可能 (NCCN ガイドラインに基づく *resectable/borderline resectabl status*) であり、かつ腹膜播種のない患者

変更理由：従前より試験デザインにおいて明記されていた適格基準に「以下のいずれかを満たす患者 局所進行患者：腹膜播種、腹腔細胞診陽性 切除可能患者：腹膜播種」の記載があり、これらの所見を有する患者は本試験への登録が可能となる。一方、「腹膜播種のない切除可能病変を有する患者」は手術適応患者となり、本試験における除外基準に該当する。従前の記載である「腹水や腹腔洗浄細胞診陽性患者」とは「腹膜播種を有する症例」であり、「腹水や腹腔洗浄細胞診陽性患者」＝「腹膜播種あり」は本疾患領域では共通理解の内容である。しかし除外基準は適格基準と対になる表現の方が理解しやすいという配慮に基づき、より簡潔・明確にするために記載整備を行った

3) 試験のデザイン

修正前：局所進行患者：腹膜播種、腹腔細胞診陽性

修正後：局所進行患者：腹膜播種あるいは腹腔細胞診陽性

変更理由：従前より試験デザインで明記されていた適格基準であり、本来、手術適応患者となる局所進行患者において、腹膜播種もしくは腹腔細胞診陽性の所見が確認された患者は手術適応から除外される。このことは本疾患領域においては共通理解されており、本試験の研究責任医師及び研究分担医師には自明の適格基準であった。しかし、句読点のみの表現ではデータセンターやモニタリング担当者など本試験に携わる非臨床医の誤解を招く懸念があったため、句読点から適切な表現への記載整備を行った

4) 本試験の流れ

修正前：審査腹腔鏡や開腹術で腹膜転移有する膵がんと診断され、適格基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。登録適格例に対し文書による説明と同意の取得を行い、登録を行った後に、プロトコール治療を開始する。

修正後：審査腹腔鏡や開腹術で腹膜転移有する膵がんと診断され、適格基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。適格候補例に対し文書による説明と同意の取得を行い、術中に適格性判定を完了し、適格例に対して登録を行う。ただし、同意取得時に既に適格例であることが判明している症例については、同意取得後の術前にも登録で

きるものとする。全ての症例は、登録後にプロトコール治療を開始する。

変更理由：プロトコール治療開始前に同意取得後、適格基準・除外基準を確認した上で症例登録を行うという研究対象者の倫理性安全性を確保した手順に関する変更はない。しかし、同意取得時に腹膜播種の有無が確認できないまま手術に臨む患者もいれば、同意取得時にすでに腹腔細胞診で陽性の所見が確認される患者も存在するなど、研究対象者の状態により症例登録のタイミング（手術前に症例登録が可能か否か）が異なる。手術中に最終的な適格性を確認した上で登録可能であることを明確に提示することで、症例登録時における混乱を未然に防ぐことは研究対象者の安全を確保する上で重要と判断し記載整備を行った。

5) 休薬基準

修正前・S-1の投与期間中に以下の休薬基準に該当する有害事象が発現した場合は、ただちにS-1を休薬し、以下のコース内再開基準まで回復を待つて、投与を再開する。

・コース内投与再開基準を一つでも該当していれば、投与を行わず、臨床検査値及び症状の回復を待つて投与を再開する。

修正後・S-1の投与期間中に以下の休薬基準に該当する有害事象が発現した場合は、ただちにS-1を休薬し、休薬7日以内に回復した場合はコース内投与を再開する。

変更理由：従前に記載されていた「コース内再開基準」とは、「休薬基準に抵触しなくなった状態」であることは、研究責任医師及び分担医師の共通理解であった。また従前より「S-1の休薬期間が8日以上となった場合、当該コースは休止とし、次コース投与開始基準まで回復を待つこと」は明記されており、これは7日以内に回復した場合はコース内投与を再開できる意味も含んでいる。しかし、参加施設の増加に伴い、休薬基準を明確にすることは研究対象者の治療を受ける利益及び安全性確保のために重要であると判断し、コース内に再開できる基準を明確にするために記載整備を行った。加えて、従前の「コース内投与再開基準を一つでも該当していれば、投与を行わず、臨床検査値及び症状の回復を待つて投与を再開する。」は「S-1の休薬期間が8日以上となった場合には、休止とし、次コース投与開始基準まで回復を待つて、減量も考慮し次コースの投与を開始する。」と重複する内容であるため記載整備を行った。

6) S-1のコース開始時投与基準

修正前：7.3.3.2 次コース開始時の投与開始基準

- ・ 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、S-1の投与を開始する。
- ・ 次コース投与開始基準を満たしていない場合は、1日単位で投与開始を延期する。
- ・ 休薬期間は最長28日間までとし、それ以上長くなる場合はその研究対象者に対する治療観察期間を終了（当該研究対象者の試験を中止）する。
- ・ 次コース投与開始基準における、その他毒性については、臨床症状から、試験責任(分担)医師が次コース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

次コース投与再開基準

- ・ 好中球数 : 1500/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン : 1.2mg/dl 以下
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が全て Grade1 以下に回復

修正後 : 7.3.3.2 S-1 のコース開始時投与基準

- ・ 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、S-1の投与を開始する。
- ・ コース投与開始基準を満たしていない場合は、1日単位で投与開始を延期する。
- ・ 休薬期間は最長28日間までとし、それ以上長くなる場合はその研究対象者に対する治療観察期間を終了（当該研究対象者の試験を中止）する。
- ・ コース投与開始基準における、その他毒性については、臨床症状から、試験責任(分担)医師がコース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

コース投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1500/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン : 1.2mg/dl 以下
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が全て Grade1 以下に回復

変更理由 : 本項は従前より S-1 の開始基準を記載したものであり、コースを開始する際に遵守すべき基準に変更はない。従前の「次コース」という表現

を「S-1の」という表現に変更することで、研究責任医師及び研究分担医師に対し、S-1投与に関する基準であることをより強固に意識付けることを目的として記載整備を行った。なお、「次コース投与再開基準」を「コース投与開始基準」への記載整備については、誤記修正である。

7) 中止基準

以下追記：4) 手術適応となり、手術が施行される場合

変更理由：従前より、プロトコール治療の効果により腹膜播種が消失また著明に縮小した場合には手術を考慮することが明記されている。(7.3.3.3項参照)。手術適応症例については、従前より「術後の化学療法を継続する。その化学療法レジメンについては規定しない。」という記述より、プロトコール治療を中止した上で手術を行い、術後のレジメンについては研究責任医師及び研究分担医師の判断に委ねることが研究者間の共通理解であった。しかし、今回、施設数が増加すること及び臨床研究法への完全移行に伴い、手術適応症例はプロトコール治療中止であるとの取り扱いを明確に行うことで、プロトコール治療中止時の検査及び追跡調査時の収集時期及び観察内容についての認知が容易となると判断しプロトコール治療中止基準への追加を行った。

8) 中止基準

修正前：担当医師は中止の日付・時期、中止の理由、経過をカルテおよび研究対象者報告様式に明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる研究対象者としての採否の参考となるように記録する。

有害事象のために中止した場合は、原状に回復するまでフォローする。

修正後：担当医師は中止の日付・時期、中止の理由、経過をカルテおよびEDCに明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

試験薬投与開始後に同意の撤回があった場合は、試験薬の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる研究対象者としての採否の参考となるように記録する。

有害事象のために中止した場合は、原状に回復するまでフォローする。

手術適応となった研究対象者においては、手術後は術前の治療を継続することを可とする。

変更理由：従前より 7.8 項の後治療において「切除後は術前の治療を継続することを可とする。」の記載があり、手術適応症例における、手術後のプロトコール治療レジメンの継続については記載がされている。今回、手術適応症例をプロトコール治療中止基準に含めることで、手術適応症例における手術後の治療継続性をわかりやすくするために、7.8 項以外にも本項に追記した。

9) 観察・検査・調査項目およびその時期

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 スケジュール表及びゲムシタビン+アブラキサン併用療法 スケジュール表へ下記項目追記

後観察期間における、手術に関する情報(手術施行症例のみ)、後治療内容、生存確認

変更理由：従前より試験デザインにおいて、「後治療（化学療法や手術）は規定しない」との記載があり、7.8 項において「後治療の有無、開始理由、開始日、内容を研究対象者報告書に記載する。」とある。腫瘍縮小による手術が後治療に含まれることは、研究責任医師及び研究分担医師の共通理解であるが、よりデータ収集内容を明確にするために、手術に関する情報及び後治療内容をスケジュール表に追加した。生存確認についても、主要評価項目である全生存期間を確認するために、転帰及び生存確認日あるいは死亡日を収集する必要があることは 12.2.1 項 (ver1.2 では 10.2.1 項) でも明らかであるが、より理解しやすく、かつ、主要評価項目に関するデータ収集の質向上のためスケジュール表に追加した。

10) プロトコール治療中の観察項目

追記：・プロトコール治療投与状況：投与日、予定投与量、実投与量、前コースからの投与量変更の有無、投与量変更の理由、休薬の有無、休薬理由

変更理由：プロトコール治療が規定された臨床試験において、プロトコール治療の投与状況が収集対象であることは、研究責任医師及び研究分担医師の共通理解であり、従前のプロトコールに基づき作成された症例報告書にも投与状況の収集項目がある。今回、臨床研究法へ完全移行すること及び参加施設増加に伴い、収集項目を明確にすることでデータ収集の質向上のため、収集内容を明記した。

11) プロトコール治療中の観察項目

修正前・CT検査（病変部位と大きさを調査する。）：胸）腹部CTを8-9週間毎に施行する。可能な限り休薬期間中明けの次コース開始直前に撮影する。

・腹水・腹腔洗浄細胞診：8-9週間毎に、パクリタキセル腹腔内投与前に腹腔ポートより腹水または、生理食塩水100mlを注入し洗浄液を回収する。細胞診検査に提出してがん細胞の有無を判定する。可能な限り休薬期間中明けの次コース開始直前に回収する。

・QOL調査票（ER-5D, EORTC-C30）²⁹⁾

修正後・CT検査（病変部位と大きさを調査する。）：登録日を起点とし（胸）腹部CTを8-9週間毎に施行する。可能な限り休薬期間中明けの次コース開始直前に撮影する。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST criteria) ver1.1に従い腫瘍縮小効果判定を行う。増悪が確認された場合は、増悪日及び部位を報告する。

・腹水・腹腔洗浄細胞診：試験群において、8-9週間毎に、パクリタキセル腹腔内投与前に腹腔ポートより腹水または、生理食塩水100mlを注入し洗浄液を回収する。細胞診検査に提出してがん細胞の有無を判定する。可能な限り休薬期間中明けの次コース開始直前に回収する。

・QOL調査票（ER-5D, EORTC-C30）²⁹⁾：8-9週間毎

変更内容：がん領域において腫瘍縮小効果判定の起点日が登録日となることは一般的に認知された事項であり、また、増悪日についても効果判定において増悪に関する情報を収集することは研究責任医師及び研究分担医師にも共通理解が得られている。しかし、プロトコール本文中に明記することでよりスケジュールを明確し、データ収集の質向上のため追記した。

またRECTSTに従い効果判定を行うことは従前よりプロトコールに明記されているが（12.2.2項。Ver1.2では10.2.2項）、調査項目が記載される本項にも追記することで、効果判定基準を明確にするために記載整備を行った。腹水・腹腔洗浄細胞診の対象が試験群のみであることは、「腹腔ポートより」という文言から、試験群のプロトコール治療投与方法を鑑みるに自明のことではあるが、プロトコール中に明記することで誤解を招くことを避け、研究対象者に対する無用な侵襲的手技が実施されることを防止するために追記した。QOL調査票の収集時期については、従前よりプロトコールに明記（12.2.4項。Ver1.2では10.2.4項）された内容であるが、評価項目が記載されている本項にも追記することで評価時期を明確にするために記載整備を行った。

12) 手術適応症例における検査・観察項目

以下の内容を追記：8.5 手術適応症例における検査・観察項目

手術前の画像評価および腫瘍マーカーの測定は手術前 1 ヶ月以内のデータを報告する。

- ・手術適応の有無
- ・手術前の画像評価：画像診断日、腫瘍局在、腫瘍径、局所進展度、進行度
- ・手術前後の腫瘍マーカー：CA19-9、CA125、CEA (必要に応じて)、DUPAN-2 (必要に応じて)
- ・手術に関する情報：手術日、術式、手術時間、出血量、輸血の有無及び輸血量、合併切除の有無及び臓器
- ・病理学的評価：局所進展度、進行度、Evans Grade、組織学的根治切除 (R0) ならびに肉眼的根治切除 (R1)
- ・術後退院日

変更理由：従前より試験デザインにおいて、「後治療（化学療法や手術）は規定しない」との記載があり、7.8 項において「後治療の有無、開始理由、開始日、内容を研究対象者報告書に記載する。」とある。腫瘍縮小による手術が後治療に含まれることは、研究責任医師及び研究分担医師の共通理解である。今回、後治療に関する収集内容をプロトコールに追加することを受け、データ収集の質向上のため手術適応症例における収集項目を明記した。

13) 追跡調査時の検査・観察項目

以下の内容を追記：8.6 追跡調査時の検査・観察項目

原疾患の悪化あるいは同意撤回の理由以外でプロトコール治療を中止した場合、原疾患の悪化、もしくは追跡期間終了まで3ヶ月ごとに以下の検査・観察を行う。

- ・CT 検査 (病変部位と大きさを調査する。)：(胸) 腹部 CT を 8-9 週間毎に施行する。
- ・腫瘍マーカー：CA19-9、CA125、CEA (必要に応じて)、DUPAN-2 (必要に応じて) を 8-9 週毎に検査する。
- ・後治療：後治療の有無、開始理由、開始日、治療内容
- ・生存確認：転帰 (生存、死亡、追跡不能)、最終生存確認日、死亡日、死因に関する調査をプロトコール治療中止より 6 ヶ月毎に実施する。

変更理由：従前より、CT 検査、腫瘍マーカーについてはスケジュール表 (8 項) において明記されており、後治療内容に関する報告は 7.8 項に、生存確認については 12.2.1 項 (ver1.2 では 10.2.1 項) に記載がされており、いずれの評価項目も従前のプロトコールで収集が決定していた内容であるが、データ収集の質向上のため本文中にも明記した。

14) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival)

以下内容を追記：・手術施行例については、新病変確認日をもって打ち切りとする。

変更理由：無増悪生存期間は、病変を有する症例におけるプロトコール治療の有効性を評価するために用いられる。一方、無再発生存期間はプロトコール治療が手術である研究等における、プロトコール治療の有効性を評価するために用いられる指標である。本試験における手術施行例では病変を切除しているため、手術適応症例とならなかったその他の症例のように、無増悪（腫瘍の縮小・増大率）を確認することができない。手術を施行し、原発巣を切除した症例において無増悪生存期間における「増悪」イベントの代替となるのが、先述のように「再発」イベントである。手術施行症例における無増悪生存期間の代替イベントとして再発を用いることは、従前からの統計解析計画に含まれており、がん領域において多用される無増悪生存及び無再発生存の定義より研究責任医師及び研究分担医師の共通認識が得られていたが、参加施設数増加に伴いイベントの扱いを明確にすることで、データ収集の質向上のため追記した。

15) 主たる解析と判断基準

修正前：主たる解析における全生存期間曲線の差に対する検定は、FASを対象に、腹膜播種(有 vs. 無)を層とした層別ログランク検定を用いる。

修正後：主たる解析における全生存期間曲線の差に対する検定は、FASを対象に、腹膜播種(有 vs. 無)、原発巣の resectability status (resectable/borderline resectable : unresectable)を層とした層別ログランク検定を用いる。

変更理由：今回、層別ログランク検定における「層」に追加した「原発巣の resectability status (resectable/borderline resectable : unresectable)」は従前より割付調整因子として設定されている因子である。同じく割付調整因子である「腹膜播種(有 vs. 無)」と共に「層」とすることは従来の統計解析計画に基づくものであり、今回の追記は記載漏れに対応する記載整備である。

16) 副次的評価項目に対する解析

修正前：② 症状緩和効果

腹水消失率、切除率、EQ-5D、EORTC-C30のそれぞれに対して、割付群毎に要約統計量(中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。

修正後：② 症状緩和効果

EQ-5D、EORTC-C30：EQ-5D、EORTC-C30のそれぞれに対して、割付群毎に要約統計量(中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。割付群間の比較に用いる方法は、Wilcoxonの符号付順位検定とする。また、QOL(EQ-5D、EORTC-C30)の群間の経時的な傾向変化は、中央値の推移図で表し、一般化推定方程式を用いて傾向変化の違いを評価する。

腹水貯留率：割付群毎に各時点での腹水貯留率および95%信頼区間を計算する。また、推移図を作成するとともに、一般化線形混合効果モデルに基づいて、傾向変化を検討する。

腸閉塞発現率：割付群毎に各時点での腸閉塞発現率および95%信頼区間を計算する。また、推移図を作成するとともに、一般化線形混合効果モデルに基づいて、傾向変化を検討する。

変更理由：従前より解析対象となっていた項目を、EQ-5D、EORTC-C30、腹水貯留率として項目立てを行い、切除率については症状緩和効果から独立して別項目として記載整備を行った。従前より記載されていた統計解析内容を項目立てした解析対象にも反映した記載整備である。

17) 副次的評価項目に対する解析

修正前：③ 治療薬用量強度

割付群毎に薬剤別の要約統計量(中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。

④ 無増悪生存期間

全生存期間と同様に評価する。

⑤ 腫瘍マーカー減少率

割付群毎に要約統計量(中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。割付群間の比較に用いる方法は、Wilcoxonの符号付順位検定とする。

修正後：③ 治療薬用量強度

割付群毎に薬剤別の要約統計量(平均値、標準偏差、正規分布から大きく歪んでいる場合には、中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。

④ 切除率

割付群毎に切除率および95%信頼区間を計算する。

⑤ 無増悪生存期間

全生存期間と同様に評価する。

⑥ 腫瘍マーカー減少率

割付群毎に要約統計量(平均値、標準偏差、正規分布から大きく歪んでいる

場合には、中央値、四分位範囲、範囲)を計算する。割付群毎の腫瘍マーカーの介入前後の変化の評価には、Wilcoxonの符号付順位検定とする。

変更理由：要約統計量に平均値、標準偏差、正規分布から大きく歪んでいる場合には中央値を算出することは、一般的な統計手法であり、従前より統計解析計画に含まれている内容である。今回の追記は記載漏れに対する記載整備である。また切除率の追記は、従前に症状緩和効果内に記載されていた内容を独立して項目立てを行うことで、従前より計画されていた統計解析方法をより明確に記載した。通常腫瘍マーカーの減少率の比較を介入前後で行うことは、介入研究において自明のことであり、従前より統計解析計画に含まれていた内容ではあるが、変化の評価に用いる時点を明確にするために記載整備を行った。

【変更申請する理由】

- 資金不足により被験者登録が遅れたことに伴う試験期間の延長及び臨床研究法完全移行に伴う記載整備のため。

※今回の変更によって対象とする患者や試験治療のプロトコル（同意取得や症例登録のタイミング等も含めて）が先進医療承認時と異なるものになる可能性はなく、最終的な統計解析にも影響を及ぼさないことを確認しております。

【試験実施計画の変更承認状況】

公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会（CRB5180004）にて、2018/9/5、2018/11/21、2019/10/21付承認済。