

## 第109回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020年 12月 18日

2021年 10月 1日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 現時点での中間解析における無効中止基準・解析のためのデータとりまとめの方法は先行研究情報に基づき許容しうるが、試験開始後に万が一再発イベントが想定よりも多く観察される傾向にある場合には、一年に一度のイベント数集計で十分であるか否か（無効中止の基準を満たした後も多くの患者登録がなされるような事態が生じない形の設定となっているか、等）、および対応策の検討を行う旨、試験実施計画書に追記すること。

## 【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

無効中止基準の部分の記載に、以下のとおり下線部を追記しました。

なお、この下線部は照会事項3-1への対応により削除されております。

## ※ 無効中止についての補足

経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規患者の登録中止の要否を検討する、登録中止をするとともに試験中止の要否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する。ただし、そのようなデータが得られた時点で、上述のO'Brien & Fleming型の $\alpha$ 消費関数に基づく無効中止基準に該当するか否か、経過観察期間の如何によらず5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が③に該当するか否か、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう5年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価することとする。なお、試験開始後に万が一5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向にある場合には、①あるいは②に該当した時点または無効中止基準を満たした時点を過ぎて多くの患者登録がなされるような事態が生じないよう、患者登録期間中のイベント数の適切な集計時期の設定や集計間隔の見直しを行う等、対応策の検討を行うものとする。

2. 試験治療の実施は、登録の確認後とする旨を明示すること。

【回答】

ご指摘に従い、試験実施計画書の“5. 研究の方法 (1) 症例の適格性の確認と登録”において、“本治療研究は、上記の症例登録後に開始する。”と明示しました。

3. 研究実施計画書「5. 研究の方法」の節の「予測しない有害事象」については、定義が明らかとなるように記すこと。

【回答】

ご指摘に従い、予測しない有害事象について、“(10) 研究データの共有”において、“予測しない有害事象とは、これまでに報告された既知の有害事象以外の有害事象を示す。(既知の有害事象は、前述の“5. (6). a. 有害事象および不具合”に明記した。)”を追記しました。

4. 研究実施計画書「5. 研究の方法」の節の「1年毎に(略)主要評価項目および副次的評価項目について、解析される。」については解析結果をどう取り扱うのか、別途定める中間解析との違いを明確にすること。事前に定めたタイミング・方針に沿わずに試験進捗中の結果を ad hoc に対外的に公表することは不適切であること、仮に適切な手続きをとって公表する場合であっても先進医療技術審査部会への報告が必要となることについて、念のために申し添える。

【回答】

主要評価項目および副次評価項目についての何らかの解析を1年ごとに行うことは計画されていないため、以下のように記載を修正いたします。

なお、この項目は照会事項3-1および3-3への対応により修正が行われております。

(8) 研究データの解析

申請医療機関の個人情報管理責任者に集積された申請医療機関および参加医療機関のデータは、申請医療機関の個人情報管理責任者、および個人情報管理補助者によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、excelファイルに入力される。入力されたデータは、パスワード付きのファイルにてクラウドを利用して、統計担当共同研究者の上村鋼平に提供される。提供されたデータに基づき、8. 統計学的事項に示す無効中止のための中間解析及び適切な5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数のモニタリングを実施する必要があることから、イベント数の発生状況等に応じて適切なタイミングでデータを提供する。

5. 臨床研究保険に関して、各協力医療機関がカバーされる契約となっているのか否か、および、協力医療機関が追加された場合にどのような対応を取ることになるのかを明示すること。

【回答】

ご指摘の内容について、医療保険のコンサルティング会社に相談いたしました。その結果、補償内容は既に記載している内容のままで、参加医療機関については、以下の契約で臨床研究保険を作成することとなりましたのでご報告申し上げます。よって、この記載を試験実施計画書の“18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無およびその内容”に追記いたします。

当該臨床研究保険は、本研究で予定された全症例を対象にして作成される。すなわち、参加医療機関において実施された本治療研究によって生じた健康被害に対しても、当該臨床研究保険の補償の範疇である。

6. 研究実施計画書「7. 臨床研究実施期間と目標症例数」の記載について、非劣性マージンに相当する情報が記載されていないが、非劣性マージンを含めて 0.75 という数値を設定したということだと推察する。それで正しければその旨追記すること。

【回答】

以下の目標症例数の設定根拠と主要解析の部分の2か所において追記しました。

【設定根拠】文献<sup>6)</sup>より外科的切除の代表的治療であるロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率(血清PSA値が0.2ng/mL以上への上昇)は、74-87%であったこと、および表1より、本治療研究における5年無再発生存割合を0.82、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合を0.75と設定し、有意水準片側5%、検出力90%でヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために必要な症例数は311例と算出されたことから、目標症例数を310例と設定する。なお、ヒストリカルコントロールとして設定した手術の5年無再発生存割合0.75は、上記ロボット支援下根治的前立腺摘除術後の5年生化学的無再発生存率74-87%に対し非劣性マージンを含む値として設定した。

〈主要評価項目〉

主要評価項目である5年無再発生存割合について、Kaplan-Meier法に基づき、点推定値とGreenwoodの公式及び二重対数変換に基づく両側90%信頼区間を算出し、ヒストリカルコントロールに対する非劣性を示すために設定した手術の5年無再発生存割合の閾値0.75(非劣性マージンを含めた値)と有意水準片側5%で比較する。

主要評価項目見直しのため、血清PSA値の経時的推移の評価は削除致しました。

以上

## 第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2020 年 12 月 16 日

2021 年 10 月 1 日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 患者相談等の窓口として、臨床研究実施施設の問合せ窓口のみならず、認定臨床研究審査委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置も必要であるが、説明文書にこの連絡先の記載がない。この点について窓口が適切に設置されていること、ならびに連絡先を記載すること。

### 【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。

ご指摘の点について、同意説明文書の“15. この臨床研究を担当する医師の氏名、連絡先”を“22. 苦情およびお問い合わせ先”と改訂し、下記下線部を追記・削除するとともに、特定臨床研究の審査にかかる事項について“23. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項”を追加いたしました。

【本研究内容および症状等に関わる苦情および問い合わせ先】：

1) 臨床研究責任医師；

氏名；小路 直 （職名；准教授）連絡先；0463-93-1121

2) 東海大学医学部付属病院 がん相談支援センター

連絡先；0463-93-3805

### 23. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

この臨床研究は厚生労働省の認定を受けた東海大学医学部付属病院臨床研究審査委員会において審査を受けています。東海大学医学部付属病院臨床研究審査委員会は学内の医学・医療の専門家、法律に関する専門家、一般の立場の人で構成されています。また、専門的な内容については、当該分野の技術専門員の評価を参考にし、当該臨床研究が下記 1.~8.を基に倫理的、社会的に妥当であるかどうかを審査しています。

1. 社会的および学術的意義を有する臨床研究を実施すること
2. 臨床研究の分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること
3. 臨床研究により得られる利益および臨床研究の対象者への負担その他の不利益を比較考量すること
4. 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
5. 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
6. 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること
7. 臨床研究に利用する個人情報 を適正に管理すること
8. 臨床研究の質および透明性を確保すること

<名称> 東海大学医学部附属病院臨床研究審査委員会

<所在地> 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

<連絡先> 治験・臨床研究センター 治験・臨床研究企画室  
0463-93-1121(内線3728)

<URL> <https://irb-med-tokai.com/tokutei/>

2. 説明文書について、以下の指摘事項に沿って記載を追加すること。

- ・臨床研究法 施行規則 第 46 条に定める（特定臨床研究の対象者等に対する説明及び同意事項）の第 1 号の厚生労働大臣に実施計画を提出している旨の記載がない。
- ・同上、第 2 号の「実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）」の他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名の記載がない。
- ・同上、第 8 号の「情報公開の方法」の記載が不十分ではないか。（jRCT 等への事前登録等についての記載がない。）
- ・同上、第 9 号の「研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法」の記載がない。
- ・同上、第 11 号の「試料等の保管及び廃棄の方法」について、特に保管される試料等の種類、保管場所、保管方法等の記載がない。（多施設共同研究の場合については全く記載がない。）
- ・同上、第 13 号の「苦情」の対応に対する体制の記載がなく、苦情対応をされるのかも不明である。
- ・同上、第 17 号に定める認定臨床研究審査委員会に関する事項（当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先）の記載がない。

【回答】

ご指摘の点について、下記対応させていただきました。

- ・ 第 1 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

1. 臨床研究とは

特定臨床研究として実施の承認が得られ、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。特定臨床研究とは、製薬企業から資金の提供を受けて行われる臨床研究、あるいは国内で“未承認”あるいは“適応外”の、医薬品等(医薬品、医療機器、再生医療等製品)を用いて行われる臨床研究を指します。本研究は、前立腺癌に対する未承認の医療機器を使用することから、特定臨床研究として位置づけられました。

- ・ 第 2 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

5. この研究を実施する医療機関とその責任医師

この臨床研究は、前述のように複数の施設で治療が行われる“多施設共同研究”です。この多施設共同研究の研究代表医師は、小路 直(東海大学医学部附属病院・准教授)です。現在の実施医療機関は、東海大学医学部附属病院(研究責任医師: 小路 直, 准教授)です。今後参加する医療機関の名称、および当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名については、この同意説明文書に随時更新追記します。

また、この項目は照会事項 5-1 においてさらに修正が加えられております。

- ・ 第 8 号に関して、照会事項 2-15 にて対応しております。

- ・ 第 9 号に関して、以下を同意説明文書に追記いたしました。

17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨およびその入手又は閲覧の方法

この臨床研究の実施に係る研究計画書および研究の方法についての資料は、あなたが希望された場合、閲覧することができます。ただし、資料の一部のみの提示となる場合があることをあらかじめご了承ください。

また、この項目は照会事項 5-2 においてさらに修正が加えられております。

- ・ 第 11 号に関して、照会事項 2-15 および 2-16 にて対応しております。

- ・ 第 13 号及び 17 号に関して、照会事項 2-1 にて対応しております。

3. 説明文書において全体を通して「研究協力」という言葉を使っているが、本件は「研究参加」という言葉の方が馴染むように考える。臨床研究法でも「参加」を採用している。敢えて「協力」としているのであれば、その合理的理由を示されたい。

【回答】

ご指摘のように、研究参加に改訂させていただきます。医療機関については説明文書における記載を研究実施施設と統一させていただきます。

4. 説明文書の3ページ目「1. 臨床研究とは」の項で「先進医療」の説明が出てくるが、本件が先進医療であるという記載がそれ以前にないので唐突である。例えば「また、この臨床研究は先進医療として行われますが、先進医療とは…」と加筆するなど、先進医療で行う臨床研究であることの説明を加筆すべきと考える。

【回答】

ご指摘のように、以下のように改訂させていただきました。

また、この特定臨床研究は先進医療として行われますが、先進医療とは、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」を意味します。「先進医療に係る費用」は、患者さんが全額自己負担することになり、「先進医療に係る費用」以外の、通常の治療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）の費用は、一般の保険診療と同様に扱われます。

5. 説明文書3ページ目下段「FDA」は「Food and Drug Administration」であること、もしくは「米国食品医薬品局」と呼ばれていることくらいは記載された方が親切ではないか。

【回答】

ご指摘に従い、下記のように改訂いたしました。

“2016年に日本の厚生労働省に相当するFDA（U.S. Food & Drug Administration、米国食品医薬品局）”

6. 説明文書3ページ目下から1行目「当院でも1,400例以上の経験を」とあるが、他の施設の説明文書ではどのように記載されるご予定なのか。

【回答】

ご指摘に従い、下記のように改訂いたしました。

“本研究実施機関の一つである東海大学医学部付属病院では1,400症例以上の経験を有します。”

7. 説明文書5ページ目「②治療の方法」の説明について、介入の時間はどのくらいになるのか。また、当該介入は「治療」と呼ぶのか、「手術」と呼ぶのか、「照射」と呼ぶべきなのか。説明文書中で文言を統一していただく必要があるのではないかと考える。（ただし、「治療」とすると既に承認されている「治療」とであると誤解を招く恐れがあるので「治療研究」等と表記すべきと考える。）

また、5ページ目④の「術前検査」「治療後」は、先に指摘した通り、本件介入をどうという言葉で表現するかを検討の上、統一して頂くべきかと考える。

【回答】

ご指摘について、以下回答申し上げます。

- ・介入の時間について、“②治療研究の方法”に、“本治療研究に要する時間として、研究実施施設の一つである東海大学医学部附属病院で実施した 90 例の報告(英文雑誌 International Journal of Clinical Oncology 25 巻, p.1844-53 に掲載)では、治療研究時間の中央値は 39.5 分間と報告されています。”を追記しました。
- ・ご指摘に従い、“治療研究”で統一させていただきます。
- ・「術前検査」「治療後」について、“治療研究前検査”および“治療研究後”と変更、統一させていただきます。

8. 説明文書 5 ページ目④第二段落、「有効性評価及び安全性評価において実施する全検査」にはもう少し説明があるべきかと考える。例えば、「…全検査（以下 5～7 頁の説明ならびに検査スケジュールを参照ください。なお、dynamic MRI、前立腺生検は除きます。）」

また、この段落での説明の記載順と検査スケジュールの表の記載順が異なるため、スケジュール表を見ながら理解しようとする、とても分かりにくい。検査スケジュールの表の記載順を統一する等、分かりやすく修正をお願いしたい。

【回答】

「術前検査として、有効性評価および安全性評価において実施する全検査（dynamic MRI、前立腺生検除く）、病歴・使用中の薬剤の確認、骨スキャン（オプション）、直腸診および血液検査（凝固能）を実施します。」

上記記載に以下の下線を追記しました（血算および生化学の追記は記載整備による追記となります）。

「治療研究前検査として、有効性評価および安全性評価において実施する全検査（以下 5～7 頁の説明ならびに検査スケジュールを参照ください。なお、dynamic MRI、前立腺生検は除きます。）、病歴・使用中の薬剤の確認、骨スキャン（オプション）、直腸診および血液検査（血算、生化学、凝固能）を実施します。」

本修正後、検査スケジュールの修正のため、検査項目およびスケジュールの記載が下記の通り変更となりました。

「本同意取得後、既往歴、合併症、使用中の薬剤の確認と適格性の確認の為の検査（直腸診、PSA 検査および血液検査（血算（WBC、RBC、ヘモグロビン、血小板数）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Cr）、電解質（Na、K）、AST、ALT、C-reactive Protein（CRP）、PT、APTT、PT-INR）を行い、症例の適格性に問題がないことを確認します。



○：必須、△：参考評価としてデータを採取する。なお、参考評価項目のデータは、治療研究後の診療時にこれを収集する。＊評価期間は48週まで、以後研究終了時（治療研究5年後）までは有害事象、不具合、併用禁止薬（自発的報告）

□：診療（研究外）時に実施し、検査値異常値として記録する。

同意取得、登録時および治療研究前検査は治療研究前12週以内。治療研究後4週の許容範囲は±14日、治療研究後48週までの期間は、すべて±30日とする。

#1：生化学的再発時には MRI、生検を実施する。

#2：治療研究後24週目、および生化学的再発時に MRI 実施

#3：PSA 値が上昇したにもかかわらず、MRI および生検により前立腺内に癌が認められない場合は、CT や骨シンチによる全身精査を行う。

9. 説明文書5ページ目④の下段「生化学的再発」という言葉は、普段から患者さんに用いているタームなのか。そうでないならば、ただの「再発」と何が異なるのか、なぜただの「再発」という言葉ではなく「生化学的再発」という言葉を用いているのかについて、多少の説明が必要ではないか。

【回答】

ご指摘の通りと考え、下記のように患者さんが理解しやすい内容に改訂をさせていただきました。

#### d.前立腺生検

本治療研究では、血清 PSA 値が治療研究後最低値から 2.0ng/mL 上昇した際（生化学的再発）に、MRI を施行し、癌の可能性が疑われた場合（PI-RADS: Prostate Imaging and Reporting and Data System における category 4 以上の領域が認められた場合）、生検を実施します。

10. 説明文書6ページ目「a. 排尿機能」の3行目「QOL index」というのは、検査スケジュールの3の「国際前立腺症状スコア (IPSS) & (QOL)」の後半部分を指すのか。もう少し詳細にかつ正確に記載いただきたい。

【回答】

ご指摘いただき、有難うございます。QOL index は、国際前立腺症状スコアの一部分を構成するものであるため、この文章における“QOL index”は削除させていただきました。同様に、研究スケジュールの表内の表記についても、同様に改訂いたしました。

11. 国際前立腺症状スコア（IPSS）、QOL index、過活動性膀胱症状質問票、国際勃起機能スコア、SF36、EPIC は、それぞれ何問くらいのスコア票もしくは調査票で、それぞれ回答に何分くらいの時間を要するものであるのかを記載すること。それらは、本臨床研究に参加することによって生じるご負担であるため、「予想される不利益」の項目に記載いただくべきと考える。

【回答】

ご指摘の点について、以下回答させていただきます。

アンケートの回答への所要時間について、「8.この研究への協力により予想される利益と不利益」に以下追記をいたしました。

“また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。調査票への回答の所要時間は、約 2 分間と考えられ、検査スケジュールに従って行われます。”

12. 説明文書 8 ページ目「不利益」については前述の回答負担に加え、臨床研究の評価用の追加検査の負担もあるかと思うので、例えば「また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。さらに、治療費用は自費…」と加筆いただいた方がよろしいのではないかと。

【回答】

ご指摘、ご指導を賜り、有難うございます。

前項の回答にも示しました通り、「8.この研究への協力により予想される利益と不利益」において、以下追記いたしました。

“また、本臨床研究に参加したことによる評価のための追加検査のご負担や調査票等への回答のご負担等があります。”

13. 説明文書 9 ページ目「同意の撤回」についての記載は、「臨床研究中であっても、あなたはいつでも協力をやめることができます。ただし…」の箇所に、これを同意の撤回と呼ぶこと、同意の撤回権は保障されていること、同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして渡してほしいことの説明を加えるべきかと考える。

また、途中でやめることはできるが、その場合はそこまでの費用がかかる（もしくは費用は全額支払わなければならない）等の支払いについての説明も必要ではないか。実際に沿った記載を追記ください。

【回答】

ご指摘をいただき、有難うございます。

ご指摘に従い、“9. 臨床研究への協力の自由と協力のとりやめについて”において、以下を追記させていただきました。

“これを“同意の撤回”と呼びます。同意の撤回権は、あなたに保障されています。同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして、担当医師に渡してください。”

“一方、そこまでの費用については全額お支払いいただく必要があります。**\*入院から術前までは約 6 万円、治療研究実施は約 107 万円、その後の外来診察時は約 4 万円の患者さんの負担額となります。**”

14. 説明文書 9 ページ目中段、臨床研究が中止される場合の費用負担はどのようになるのか。説明を加筆いただく必要があるのではないか。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

ご指摘に従い、“11. 臨床研究が中止される理由”において、以下を追記させていただきました。

“また、**本研究にかかる費用については**中止時点までの費用は全額お支払いいただく必要があります。”

15. 説明文書 10 ページ目、12 の「あなたの人権・プライバシーの保護について」、「人権」の保護は、個人情報保護のみではないことはご承知だと思うが、本項目は個人情報保護についての説明をしている個所のため、小見出しに「人権」をうたわれるのは適当ではないと考える。

また、厳密には「プライバシー」と「個人情報」は異なるので、当該項目については「個人情報の保護」と修正されるべきかと考える。

さらに、後半では結果の公表、二次利用、廃棄についてもご説明されておられるが、できれば臨床研究法の施行規則第 46 条に合わせて、項目を分けて記載し、各事項についてももう少し詳しくご説明された方がよろしいのではないかと。

なお、施行規則第 46 条第 8 号に示されている「情報公開の方法」については、JRCT 等への登録により当該臨床研究が公表されていること、結果も JRCT 等を通じて公表されること、JRCT の URL 等掲載場所も記載すべきとされている。

【回答】

ご指摘に従い、当該項目を“13. 個人情報の保護について”へ変更させていただきました。

「結果の公表」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて

この臨床研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。その場合にも、あなたの名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この臨床研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

「二次利用」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

#### 19. 研究データの二次的利用について

この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合があります。その際は新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施します。その場合もあなた個人を識別できるような情報が漏れることはありません。

「廃棄」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

#### 20. 試料等の保管および廃棄の方法

本研究を実施する医療機関は、各施設で個人情報管理責任者を選定し、全情報の一括管理が行われます。本研究で得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、本研究に参加する各医療機関の病理部門で研究終了後5年間保存後に、廃棄します。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、本研究に参加する各医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、通常のカルテ保存期間同様に保存されます。

項目 18、19 は照会事項 5-3 に対する対応のため、追記されております。

また、項目 20 は照会事項 5-7 に対する対応のため、修正されております。

「情報公開の方法」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

#### 16. 情報公開の方法

本研究は、臨床研究に関する法律である“臨床研究法”の施行規則第 24 条に基づき、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(Japan Registry of Clinical Trials, 略して“jRCT”)への登録により、その内容が公表されています。さらに、結果も jRCT を通じて公表される予定です。(jRCT の URL ; <https://jrct.niph.go.jp/>)

また、試験実施計画書の“15. 研究に関する情報公開の方法”にも、同様の追記をいたしました。

16. 説明文書 10 ページ目下段、データや検体の保管方法については、多施設共同研究である本件では、どこでどのように保管するのか（保管場所、保管方法）について記載がないので、加筆が必要と考える。

#### 【回答】

ご指摘につきましては、照会事項 15 の回答のとおり、“20. 試料等の保管および廃棄の方法”を新たな項目として新設し、データや検体の保管方法を追記しております。

17. 説明文書 12 ページ中段に記載されている利益相反管理についての説明は、できれば臨床研究法の施行規則第 46 条に合わせて、項目を分けて記載された方がよろしいかと考える。

【回答】

ご指摘に従い、「利益相反管理」については、同意説明文書に新たに項目を作成し、以下を追記いたしました。

21. 利益相反に関する状況

この研究については、患者さん負担分以外の経費は健康保険より賄われ、タカイ医科工業株式会社より、共同研究契約のもと、医療機器の有償貸与と研究資金の一部が提供されます。しかし、適切にモニタリングや監査を実施することでタカイ医科工業株式会社に有利に歪められることはありません。なお、本研究の研究代表医師等は、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」に従って、東海大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の審査を受けて実施しています。

18. 同意書で「代筆」を認めているにもかかわらず、同意撤回書では「代筆者」の署名欄を設けていないのは何故か。同意書を代筆によって作成した被験者は、どのように同意を撤回することを想定しておられるのか

【回答】

ご指摘に従い、同意撤回書においても、「代筆者」の署名欄を設けました。

以上

## 第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 4 日

2021 年 10 月 1 日改訂

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直  
東京大学大学院情報学環生物統計情報学講座・上村 鋼平

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

### 1. 回答 1-1 に関する追加照会

「なお、試験開始後に万が一 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向にある場合には、…」

この判断を誰が行うのか、どのように行うのか、担当者の職種・職階を踏まえて実務レベルの作業を（観察研究としてではなく）前向きに適切なタイミングで状況を把握しつつ処理するエフォートの確保が可能であるのかを明示すること。

また、別途定められている一年に一度の施設間の情報共有に合わせた対応を取るのであれば、それを明示すること。

上記に回答する際、現在の症例報告書（CRF）様式、データ収集方法の観点からの実施可能性についても検討し、実際の時間の流れを念頭におき、規定として成立しうることを確認すること。具体的に一つ例を挙げると、PSA 値は「臨床検査記録 その 2」に記載されるようになっているが、術前～60 ヶ月までが一枚の様式に記載されることになっている。これをどのように処理して、上記「イベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向」であるかの判断に用いるのかを明確にするべき、との指摘である（他の項目も同様）。

また、「モニタリングの実施に関する手順書」、「監査の実施に関する手順書」、試験実施計画その規定を横並びで精査し、試験開始から時間軸を明確にした上でどのタイミングでどのアクションを行う予定であるのかを図示し、文書間で不整合がない記載となっていることを再度確認すること。

今回の回答と既存の文書規定との間の不整合・記載が不明瞭であることは、後向き研究として実施する場合には大きな問題とならないかもしれないが、前向きの研究として実施する場合、トラブルに繋がりをうめるものであるため、丁寧な精査が必要である。

### 【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

研究責任医師が対応を取ることとするため、以下のように計画書を修正します。また、症例報告書（CRF）様式を EDC に変更いたしました。

### 5. 研究の方法

#### (10) 研究データの共有

CTCAE 5.0 における Grade 3 以上、あるいは予測しない有害事象が申請医療機関

で発生した際は、48 時間以内に全ての参加医療機関に対して、生じた事象内容と対応状況について、メールをもちいて周知する。また、参加医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に研究代表医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、研究代表医師は 24 時間以内に全ての参加医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。また、重篤な有害事象に関して転帰や研究対象者の状態の著しい変化に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに研究代表医師に追加報告を行うこととする。

申請医療機関および参加医療機関のデータは、**データ管理担当者**によりデータの不足の有無、照会事項の有無の確認が行われた後、EDC より出力される。出力されたデータは、パスワード付きのファイルにて、**クラウドを利用して**統計担当共同研究者の上村鋼平に提供される。

## 8. 統計学的事項

### ※ 無効中止についての補足

経過観察期間の如何によらず 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が①あるいは②に該当した時点で、登録を一時中断しそれ以降の新規研究対象者の登録中止の可否を検討する、登録中止をするとともに試験中止の可否を検討する、更にその結果を先進医療技術審査部会に報告する。ただし、そのようなデータが得られた時点で、上述の 0' Brien & Fleming 型の  $\alpha$  消費関数に基づく無効中止基準に該当するか否か、経過観察期間の如何によらず 5 年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が③に該当するか否か、観察されたイベント発生ハザードが継続した場合に観察されるであろう 5 年無再発生存率、条件付き検出力等の統計的な指標も併せて評価することとする。

「研究実施計画書」、「モニタリングの実施に関する手順書」、「監査の実施に関する手順書」を比較し、以下のとおり、文書間で不整合がない記載となっていることを確認いたしました。

文書		研究実施計画書		手順書		
		モニタリング	監査	モニタリング	監査	
項目		21.1 モニタリング	21.2 監査	5. モニタリング	4.2. 先進医療に関する監査 (2) 監査の頻度	
先進医療開始前		実施	監査手順書に従う	実施	実施	
登録期間	2021	先進医療実施中に実施する		先進医療実施中に実施する	先進医療実施中に実施する	先進医療実施中に実施する
	2022					
	2023					
	2024					
フォローアップ	2025					
	2026					
	2027					
	2028					
	2029					
先進医療終了後			実施			

## 2. 回答1-1に関する追加照会

前項の回答内容にもよるが、「なお、試験開始後に万が一5年無再発生存割合のイベント定義に合致する数が想定よりも多く観察される傾向」があるか否かを判断することを念頭に置くのであれば、監査・モニタリング、特に後者について、指名されている方が手順書に定められている責務を果たすための詳細なアクションを取り報告書をまとめるだけの時間的余裕があるとは考えがたい。繰り返しになるが、前向きの研究として実施することに伴う試験遂行上の時間的制約が厳しくなりうることについて、特に今回の回答においてより厳密な運用が必要な対応を行う旨の説明がなされているが、具体的な手順のフローや関係者の負担を明確化すると共に関係者間でその実施可能性を共有した上で本試験計画書が立案されているのか、再度確認し、回答すること。もしも実施可能性の面で問題が生じるとの判断に至った場合、項目毎の改定ではなく、症例報告書様式やその提出方法も含めた一連の規定全体の整合性を取りつつ改定すること。

### 【回答】

ご指摘をいただき、感謝申し上げます。指名されていた監査、モニタリング担当者における、本作業を適切に実施するために、監査およびモニタリングはそれぞれ CR0 および ARO が実施するよう計画を変更した上で、さらに試験遂行上の時間的制約等を配慮し、EDC 導入を行うことによって中央モニタリングを取り入れる方針と致しました。

### 3. 回答1-4に関する追加照会

「イベント数の発生状況等に応じて適切なタイミングでデータを提供する。」について、誰がどのように判断するのかを具体的に記すこと。

#### 【回答】

EDC 導入を行うこととし、“(10) 研究データの共有”の項目を下記の通り修正いたしました。なお、有害事象の発生時のアラート機能などを EDC を用いることで対応することを検討しております。

「参加医療機関で同様の有害事象が発生した際は、24 時間以内に研究代表医師に生じた事象内容と対応状況をメールにより報告し、研究代表医師は 24 時間以内に全ての参加医療機関の医師に対してメールにて周知を行う。また、重篤な有害事象に関して転帰や研究対象者の状況が著しい変化に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに研究代表医師に追加報告を行うこととする。」

4. モニタリング担当者、監査委員、効果・安全性評価委員をそれぞれ 3 名選出するとの規定が残っているが、現在のモニタリング・監査の規定に従うと、モニタリング・監査の結果を先進医療責任医師に報告することになるが、研究責任医師との関係が整理されていないままである（単施設の研究と多施設の研究の運営の違いが考慮されていない）。再度見直しが必要である。

#### 【回答】

各手順書において、先進医療責任医師という言葉が使われておりますが、研究責任医師に変更いたします。また、研究実施計画書の記載（多施設用）に合わせて、各手順書に以下の記述を追記いたします。

#### モニタリング手順書 3 実施体制及び責務：

“ (3) 各参加医療機関の研究責任医師は、モニタリングの結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、申請医療機関の研究責任医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

#### 監査手順書 2 実施体制及び責務：

“ (3) 各参加医療機関の研究責任医師は、監査の結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、申請医療機関の研究責任医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

#### 効果安全性評価委員会手順書：

##### “17 研究責任医師の責務

申請医療機関の研究責任医師は、効果安全性評価結果の内容を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。”

5. 試験実施計画書には「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」と記されているが、参加医療機関において「効果・安全性評価及び監査を実施する」とは具体的に何を指すのか明らかにされたい。

【回答】

監査と効果・安全性評価委員は別です。監査は、今回 CRO に業務を外注し、監査責任者及び担当者が申請医療機関および参加医療機関で研究全体の品質保証としての監査を実施します。効果安全性評価委員は研究より独立した委員より構成され、研究継続の可否について客観的な評価を行う役割をもつ委員会として構成され、実施医療機関のデータを基に効果安全性評価を実施することと致しました。これに伴い、「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」を削除致しました。また上記変更に伴い、“21.4 効果安全性評価委員会”における「各参加医療機関の研究責任医師は効果安全性評価の結果を申請医療機関の研究責任医師に通知しなければならず、」を削除いたします。

6. 効果安全性評価委員会に関する手順書では委員会構成として「委員会は、先進医療責任医師、先進医療分担医師等の先進医療実施関係者（略）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成する」とされている。現在指名されている三名からなる委員会は独立性ならびに上記の専門性を有する構成となっているのか、説明されたい。

また、「効果・安全性評価委員及び監査委員に関しては、申請医療機関の委員が、参加医療機関においても効果・安全性評価及び監査を実施する。」とされているため、既存の指名された方々以外に今後各参加医療機関において効果・安全性評価委員及び監査委員を任命するとも解釈できるが、医療機関ごとに手順書に定められている要件を満たす方を指名するという事か。意図を明らかにすると共に必要に応じて改定されたい。

【回答】

現在指名している三名から成る委員は、当該先進医療に関与しておらず、その独立性が担保されている医学専門家により構成されており、手順書に示されている委員会構成の規定を満たしていると考えます。

このため、今後各参加医療機関において効果・安全性評価委員及び監査委員を任命することはございません。

7. モニタリング担当者、監査委員、効果・安全性評価委員をそれぞれ3名選出するとの規定が残っているが、現在のモニタリング・監査の規定に従うと、モニタリング・監査の結果を先進医療責任医師に報告することになるが、研究責任医師との関係が整理されていないままである（単施設の研究と多施設の研究の運営の違いが考慮されていない）。再度見直しが必要である。

**【回答】**

照会事項 3 - 4 への回答と同じ内容になります。

8. 症例報告書中に「Grade の判定は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0（資料 1）に従う」との記載があり、当該資料 1 には「JCOG 術後合併症規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0）」とされ、グレード 1~5 までの定義が記されている。しかし、この資料 1 の内容は、JCOG 術後合併症規準でもなく、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 でもない。例えば、尿失禁、尿路感染は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 に含まれるが資料 1 とは異なる具体的定義が示されており、また、尿路感染のグレード 1 は存在しない（「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）ver2.0（CTCAEv5.0 対比表）」として外科領域で用いられることがある Clavien-Dindo 分類に基づく合併症規準と CTCAEv5.0 の対比を取ったものは存在する。ただし、CRF で取得する事象の全てをカバーしている訳では無い）。本技術の低侵襲性を主張するには、既存の治療法との比較が可能となる評価規準を用いることが重要であり、その観点から定義を明確化すること。また、既存の規準を引用する場合は出典を示すと共に正確に引用すること。

**【回答】**

資料 1 の表題を「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0）」に変更し、有害事象ごとに具体的定義を記載いたしました。

上記改訂に併せ、有害事象（Ⅰ）～（Ⅲ）に記載されている有害事象を、CTCAE で評価できる有害事象名に変更し、研究実施計画書の“5. 研究の方法（6）HIFU を用いた局所療法の安全性の評価”における、有害事象に関する表も変更いたしました。

9. 試験実施計画書の規定・改定内容と先進医療実施届出書の記載に不整合がないことを再度確認し、不整合がないよう確認すること。

**【回答】**

先進医療実施届出書の様式第 3 号“4. 予測される安全性情報”、“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”、“10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法”及び“13. 個人情報保護の方法”におきまして、試験実施計画書の内容と不整合がありましたので、以下のように先進医療実施届出書を訂正いたします。

4. 予測される安全性情報

“予測される有害事象として、尿路感染、直腸瘻、腎および尿路障害・その他（尿道狭窄）、尿閉、尿失禁、血尿、勃起不全、性器浮腫、前立腺痛、肛門痛、痔出血がある”

### 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

“その他の措置の内容：本臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害に対しては、症状に合わせて、当院診療全科の協力のもと、迅速な診断、治療を行う。本臨床研究によって生じた健康被害に対する補償を行うための臨床研究保険に加入する。なお、当該臨床研究保険は、本研究で予定された全症例を対象にして作成される。すなわち、協力医療機関において実施された本治療研究によって生じた健康被害に対しても、当該臨床研究保険の補償の範疇である。”

### 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

#### “・試料の保存

本研究では、得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、研究協力医療機関の病理部門で本研究終了後5年間保存後に、廃棄する。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、研究協力医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、または紙媒体にて、通常のカルテ保存期間同様に、保存される。

#### ・記録の保存

本研究では、研究が終了した日から5年間、臨床研究法、施行規則、また本研究に関連する規則に定められた文書および記録を施錠可能な保管庫で厳重に保管管理する。電子データで保管する場合は、パスワードを設定した上で、電磁的記録媒体にて保管し、使用していない時は施錠可能な保管庫で厳重に保管する。保管期間到達後の記録文書は研究協力医療機関の規制等に従い廃棄する。”

### 13. 個人情報保護の方法

“全情報は個人情報管理責任者の下で一括管理とする。研究成果報告ならびに論文発表に際しては、匿名化により個人名の特定を不可能にする。

個人情報管理者名(申請医療機関)：東海大学医学部 外科学系腎泌尿器科学 新田正広

協力医療機関は、施設ごとに個人情報管理者を定める。”

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 4 日

2021 年 10 月 1 日改訂

(所属・氏名) 東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書について、本研究に参加した後に同意を撤回した、若しくは研究が中止になった場合に、研究参加者がどこまでの費用を負担しなければならないのかという点について記載してください。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

説明文書“11.臨床研究が中止される場合”におきまして、「中止までの費用については全額お支払いいただく必要があります」と記載されておりますが、「本研究にかかる費用については中止時点までの費用は全額お支払いいただく必要があります」に改訂いたします。

2. 先進医療実施届出書様式第 9 号の医療機関の要件に、「実施者のうち 1 名以上が、前立腺肥大症に対する当該医療機器による治療経験を数例以上有すること」を追加してください。

【回答】

ご指示について、回答申し上げます。

過去 10 年間、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法は、ほとんど実施されておりません。このため、ご提案の「実施者のうち 1 名以上が、前立腺肥大症に対する当該医療機器による治療経験を数例以上有すること」を要件に入れた場合、今後当該医療技術を開始する前に、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法を実施することが必要になります。一方、前立腺肥大症診療ガイドライン(2011, 日本泌尿器科学会編)、および男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(2016 年, 日本泌尿器科学会編)において、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法は、推奨グレード C1 となっており、現在では標準治療ではないことから、当該技術開始のために前立腺肥大症患者に対して高密度焦点式超音波療法を実施することは困難です。さらに、“前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法”と、当該技術における“前立腺癌に対する高密度焦点式超音波療法”は、同様の機器をもちいる一方、その治療方法は異なることから、前立腺肥大症に対する高密度焦点式超音波療法の経験は不要と考えます。

3. 先進医療実施届出書様式第9号のその他の要件「頻回の実績報告」に、「はじめの数症例の安全性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行うこと」を追加してください。

**【回答】**

ご指摘に従い、「はじめの10症例の安全性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行うこと」を追記させていただきます。

以上

第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 5

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 1 月 21 日

2021 年 10 月 1 日改訂

東海大学医学部外科学系泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 回答 2-2 に関する追加照会

説明文書について、「5. この研究を実施する医療機関とその責任医師」を追記いただきましたが、被験者にお知らせすることが大切なのだと考えますので、その点も追記してください。

また、既に説明文書はお渡ししているはずですので、説明文書を更新した場合には、新しい説明文書をお渡しして、変更箇所をご説明されるという手順をお考えであるという理解で合っていますでしょうか。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

“5. この研究を実施する医療機関とその責任医師”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“この臨床研究は、前述のように複数の施設で治療が行われる“多施設共同研究”です。この多施設共同研究の研究代表医師は、小路 直(東海大学医学部附属病院・准教授)です。現在の研究実施施設は、東海大学医学部附属病院(研究責任医師: 小路 直, 准教授)です。今後参加する医療機関の名称、および当該研究実施施設の研究責任医師の氏名及び職名については、別紙「研究参加施設一覧」をご確認ください。”

2. 回答 2-2 に関する追加照会

説明文書について、「17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法」を追記いただきましたが、理由も説明せずに「開示を希望しても資料の一部しか提示されない」と宣言するのは不適切かと考えます。また、一部しか開示されないという表現より、一部が開示されない場合があるという表現の方が現実に即していると考えます。

【回答】

“17. 研究計画書、その他資料の入手又は閲覧ができる旨及びその入手又は閲覧の方法”におきまして、以下のとおり修正いたしました。

“この臨床研究の実施に係る研究計画書および研究の方法についての資料は、あなたが希望された場合、閲覧することができます。ただし、個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保等の理由により、一部閲覧できない箇所があるかもしれないことをあ

らかじめご了承ください。”

### 3. 回答2-15に関する追加照会

説明文書について、「18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて」及び「19. 研究データの二次利用について」を追記いただきましたが、データの取り扱いに関して両者に齟齬が生じているように思います。事実在即して整合性をもって記載を修正してください。

#### 【回答】

“18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“この臨床研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。その場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この臨床研究で得られたデータは、別の目的の研究に二次的に利用する場合もあります。研究データの二次的利用については、“19. 研究データの二次的利用について”をご覧ください。”

また、“19 研究データの二次的利用について”におきまして、下線部のとおり修正いたしました。

“18. 学会発表等の個人情報の取扱いについて”でお示した通り、この臨床研究のデータを別の目的の研究に二次的に利用する場合もあります。その際は新たに研究計画書を作成し、別途臨床研究審査委員会の承認を受けて実施します。その場合もあなた個人を識別できるような情報が漏れることはありません。”

4. 説明文書の「4. この研究の方法」④にて、「転移のない前立腺癌治療において、治療研究後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません」との記載がありますが、超音波照射療法において内分泌療法の併用は標準的ではないという意味でしょうか。本治療研究はまだ研究ですので、標準的な治療という言葉は馴染まないように思います。

#### 【回答】

“4. この研究の方法”における“転移のない前立腺癌治療において、治療研究後の内分泌療法の実施は標準的な治療ではありません”という記載を以下のとおり修正いたしました。

“転移のない前立腺癌治療において、超音波照射後の内分泌療法は通常行われません”

5. 説明文書の「6. この研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間」について、研究全体の期間も記載する必要があるかと思えます。

【回答】

“6. この研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間”におきまして、下線部を追記いたしました。

“この臨床研究は複数の施設で治療を受ける 310 名の患者さんに参加していただく予定です。あなたがこの治療研究を受けられてから、約 60 ヶ月間が臨床研究参加期間となります。また、この臨床研究の研究期間は 2029 年 6 月 30 日までを予定しています。”

6. 説明文書の「9. 臨床研究への参加の自由と協力参加のとりやめについて」において、同意を撤回した場合の情報や検体の取り扱いについて追記してください。

【回答】

“9. 臨床研究への参加の自由と協力参加のとりやめについて”におきまして、下線部を追記いたしました。

“この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。これを“同意の撤回”と呼びます。同意の撤回権は、あなたに保障されています。同意の撤回をする際は、「同意撤回書」に署名をして、担当医師に渡してください。同意を撤回されますと、本臨床研究で収集したあなたの情報や検体は廃棄いたします。ただし、同意を撤回された時点ですでに論文等で研究の結果を発表していた場合は、それらを廃棄することはできませんので、ご了承ください。

なお、臨床研究の途中で同意を撤回された場合でも、不利益を受けることはなく、現時点で考えられる最善の治療を行います。一方、そこまでの費用については全額お支払いいただく必要があります。**\*入院から術前までは約 6 万円、治療研究実施は約 107 万円、その後の外来診察時は約 4 万円の患者さんの負担額となります。\***

7. 説明文書の「20. 試料等の保管及び廃棄の方法」について、研究に必要なデータは匿名化されて解析担当者の元に集められるのではないのでしょうか。多施設共同研究の場合、研究期間中に受診医療機関の外部に情報が移されることについて、予め何を（情報なのか検体なのか）どのように（匿名化して）どこでどのように保管され利用されるのかをご説明いただく必要があるかと思います。

【回答】

“20. 試料等の保管及び廃棄の方法”におきまして、下線部を追記いたしました。

“本研究を実施する医療機関は、各施設で個人情報管理責任者を選定し、全情報の一括管理が行われます。個人情報は匿名化されパスワード付きのファイルにて統計共同研究者に提供されます。また、匿名化の際には研究実施施設にて対応表を作成し、対応表

は外部と切り離された PC を使用して、外部記憶媒体に保存し、鍵のかかる保管庫に  
厳重に保管します。個人情報は研究実施施設にて、外部と切り離された PC で、ログイン時及びファイル開封時にパスワードによりアクセス制限のかかった PC 内のファイルに記録し管理します。本研究で得られた前立腺生検組織は、通常の病理検体と同様に、本研究に参加する各医療機関の病理部門で**研究終了後**5年間保存後に、廃棄します。一方、アンケート結果は、診療においても重要な情報となるため、本研究に参加する各医療機関の電子カルテ上に取り込まれ、通常のカルテ保存期間同様に保存されます。”

以上

## 第 109 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 6

先進医療技術名： 高密度焦点式超音波療法を用いた前立腺癌局所療法

2021 年 10 月 1 日

東海大学医学部外科学系腎泌尿器科学・小路 直

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

### 1. 回答 3 - 6 に関する追加照会

効果安全性評価委員会に関する手順書では委員会構成として「委員会は、先進医療責任医師、先進医療分担医師等の先進医療実施関係者（略）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成する」とされている。

回答では「現在指名している三名から成る委員は、当該先進医療に関与しておらず、その独立性が担保されている医学専門家により構成されており、手順書に示されている委員会構成の規定を満たしていると考えます。」と説明されているが、現在指名されている三名のどなたが「臨床薬理学者」「生物統計家」に該当するのか、明らかにすること。

#### 【回答】

本研究においては、医療機器に関する研究であり臨床薬理的な専門家の構成が不要と判断し、効果安全性評価委員会に関する手順書での委員会構成の表記を下記のように修正いたしました。

「委員会は、研究責任医師、研究分担医師等の先進医療実施関係者（以下「先進医療実施関係者」という）から独立し、当該先進医療に直接関与しない複数の医学専門家及び生物統計家等で構成する。」

現在ご指名させていただいている「生物統計家」は、東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター 特任講師 柏原康佑先生となっております。

### 2. 回答 3 - 1 に関する追加照会

今般の技術を評価するにあたり、高密度焦点式超音波療法（以下、試験治療）実施に伴う短期成績、長期成績それぞれの情報を適切なタイミングで収集し、データマネジメントを行い、登録患者数・登録された患者の背景因子の分布・合併症や有害事象等の発生状況を適宜集計し、更に必要なタイミングで再発イベント等を集計し試験継続の可否を判断する等の対応が必要となる。本研究は日常診療で行われている医療行為の情報を事後的に収集しまとめる研究ではなく前向きに行われる介入研究であることから、試験進捗に伴う上記の対応を行うプロトコール規定並びに体制確保が出来ないのであれば本研究の実施を認めることは不可能である。

以下に2つのみ問題点を例示するが他にも問題点があり、前回照会に於いて、データ収集方法等実施体制に関して具体的な流れを明らかにした上で改訂するよう求めたが、対応がなされていない。適切な体制を構築したうえで、観察研究ではなく前向き介入研究を実施するために必要となる事項について具体的な検討を加えること無しに、本試験実施計画書を適切に改訂することは困難であると判断せざるを得ない。

- ① 被験者保護の観点から現行規定の不適切な点を指摘する。試験治療に伴う合併症・有害事象の有無を確認出来るような症例報告書（CRF）様式、症例報告書提出方法、データマネジメント方法、データの集計方法が提示されていない。症例報告書一式内に「有害事象症例報告書（Ⅰ）～（Ⅲ）」の様式があるが、いつ提出するのかが定められていない。これは、試験治療実施時の各事象の有無を全例で（有害事象がない症例も含めて）記録を必須とし、速やかに提出するよう定め、それを適宜処理できる体制を構築する必要がある。
- ② 本試験では1年目に90名、2年目に120名の登録を見込んでおり3年で合計310名が登録される。しかしながら、前項以外についても、症例報告書（CRF）の各様式の提出の〆切が明示されていないなど、具体的にデータ収集体制が構築されていない。「臨床検査記録 その2」に至ってはいつのデータを記載するのかが不明確であり、かつ、様式に記載した日付すら把握出来ない形となっている。仮に全CRFが記載できるタイミングで即記載され提出されるとすると、2年目には1100冊以上、4800ページ弱の症例報告書が五月雨で日々申請医療機関の研究責任医師にメールされることになる。これを確認し、データ入力し、データの不整合を確認して担当医に問い合わせを行い、再発イベントの有無を判断するために必要な情報を症例ごとに精査し、解析出来るようにデータを整理する作業を行うことになるが、改訂案はそのプロセスを具体的に想定して定められているとは解釈出来ない。

#### 【回答】

回答3-1への回答後に症例報告書（CRF）様式、データ収集方式をEDCを用いる様式に計画書を修正いたしました。これに伴いまして、CRFの記載はEDCデータ収集におけるフォーム例として提示することと致しました。

本研究において、研究の進捗状況、特に再発イベント発生の現状を多施設共同研究者が把握することが重要であるため、イベントの定義を明確にするとともに、EDCを用いて遅滞なくデータ入力できるよう、手順を作成し各研究者にトレーニングを行います。その上で、中央モニタリングを導入して適切な間隔で症例集積状況とイベント発生数を各研究者にレポートを行います。中間解析に近づいた場合は、各施設にリマインドを行い、事務局と連携の上で症例登録などを進める手順も定めることと致します。なお、再発イベントに関して重篤有害事象例や死亡例に準じて、アラート機能を用いることができるかどうかに関しても、現状構築中のEDCにて工夫を検討する予定としております。

以上