

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

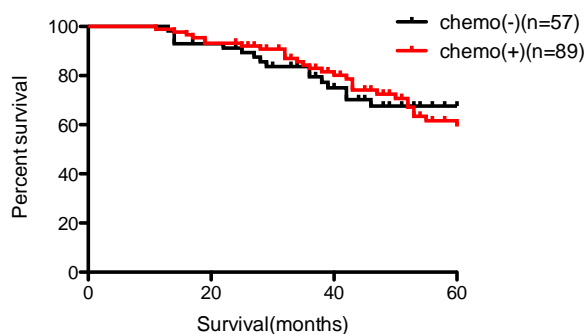
2017年12月28日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 山田 滋

1. 炭素イオンによる重粒子線治療は日本からの臨床成績がほとんどで、今回、添付されている Int. J. Radiat Oncol Bio Phys 96:93-106, 2016 の報告だけで、この成績が多施設で再現性があるかどうかというのが本試験だと理解していますが、Phase1/2 試験で 67.2Gy から 73.6Gy と約 1 割の線量増加で 3 年生存率が 67.2Gy で 36%、70.4Gy で 47%、73.6Gy で 75%と著しく違っていますが、73.6Gy を至適線量と判断した理由を教えてください。

## 【回答】

ご指摘の通り、添付の論文の試験結果と多施設共同試験で同じ結果が得られるかの再現性を確認することが本試験の目的です。重粒子線治療は 1994 年から臨床試験が開始されましたが、直腸癌術後再発に対する臨床試験は 2001 年から開始されました。先行していた骨盤部の骨軟部腫瘍の結果から (Kamada T, J Clin Oncol 20: 4466-4471, 2002) 52.8Gy (RBE) から 73.6Gy (RBE) まで線量増加を施行し安全性が確保されている線量である 73.6Gy (RBE) までを目標に線量増加を行いました。73.6Gy (RBE) でも十分な安全性が示されたので、本線量を推奨線量にした次第です。また、ご指摘の通り、X 線治療と異なり、線量の差に比べて、大きな生存率の差が認められました。肺癌における放射線の線量-腫瘍制御曲線の解析では、X 線治療に比較して重粒子線治療ではかなり急峻な曲線になることから、重粒子線治療の場合は少ない線量の変化でも腫瘍制御率は大きく変化することが示されています (Matsufuji N, J Radiat Res 48:81-6, 2007)。また、頻度の高い疾患ではないことから、症例収集に時間がかかりましたので、後治療としての化学療法の変貌による影響もあると考えられましたが、添付論文の試験で 73.6Gy (RBE) 治療群 (151 例) の不明を除く 146 例の解析では、後治療として化学療法施行群 (89 例) と非施行群 (57 例) では生存率に有意差は認めませんでした (下図)。これらのことから重粒子線治療においては、線量の差が治療効果に大きく依存しているものと考えられました。



	N	3-y Survival	5-y Survival
Chemotherapy(-)	57	79.5%	67.6%
Chemotherapy(+)	89	83.1%	60.0%

2. 今回の4施設の重粒子線治療装置はそれぞれ異なりますが、これだけ線量によって成績が変わることから、各施設で同じ成績が期待できるのでしょうか。

**【回答】**

今回、先進B試験に参加する4施設はJ-CROS(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group)の規定に従い、相互施設間で線量の検証を行い、線量が同一であり、照射装置により線量の差がないことは担保されています(計画書31-1)。さらに照射野の設定においては、症例の画像を各施設に提示し、それぞれの施設で治療計画を行い、線量分布を比較するドライランを行うことにより、線量分布にも各施設で差がないように規定しています(計画書31-1)。

3. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として「日本放射線腫瘍学会の指定に準拠した複数の診療科で構成されるキャンサーボード」と記載がありますが、日本放射線腫瘍学会の指定内容を教えてください。

**【回答】**

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会の定める「先進医療Aとして実施される粒子線治療の適応判定のためのキャンサーボードの指針」には、がん診療連携拠点病院の整備に関する指針におけるキャンサーボードが設置されている、又はがん診療連携拠点病院の有するキャンサーボードにおける治療方針等に基づいて実施する体制を有していることが必要との記載があります。キャンサーボードの構成に関しては、放射線腫瘍医の他に、院内・院外を問わず当該疾患の治療法となり得る治療(手術、薬物療法など)を実施する診療科の医師が参

加していること、また、腫瘍内科医、放射線診断医、病理診断医、緩和ケア等に携わる専門的な知識及び技能を有する医師や、その他の専門を異にする医師等なども同時に参加しており、総合的に患者の治療方針を相談できるカンファレンスであることが望ましいとされています。

具体的な、各臓器・領域で参加すべき診療科医師は、下記のように規定されています。

【各臓器・領域と参加する診療科/医師】

- ・脳腫瘍（脳神経外科）
- ・頭頸部癌（耳鼻咽喉科または口腔外科）
- ・肺癌・縦隔腫瘍（呼吸器内科および呼吸器外科）
- ・消化器癌（消化器内科および消化器外科）
- ・泌尿器科癌（泌尿器科）
- ・婦人科癌（婦人科）
- ・骨軟部腫瘍（整形外科または同疾患の手術・薬物療法を担当する医師）

（注）：粒子線治療を担当する外科医、内科医等は該当しない

以上を踏まえて当先進医療 B 臨床試験においては、直腸癌術後再発症例に対するキャンサーボードは、放射線腫瘍医、放射線診断医、直腸癌を専門領域に含む消化器内科医および消化器外科医等で構成し、全ての症例でキャンサーボードの結果に基づいた治療方針決定を実施いたします。

4. 計画書 17 ページに「腫瘍と消化管の間にスペーサーを挿入する」外科的手術が必要になることがある旨の記載がありますが、どのぐらいの頻度で必要になるのでしょうか。また、外科的処置が必要になるなら、どのタイミングで同意がとられるのでしょうか。

【回答】

たいへん紛らわしい記述で申し訳ございませんでした。スペーサーを挿入する必要がある症例は除外条件“4) 消化管および膀胱・尿道に浸潤を認める。”により本試験の対象としていません。直腸癌局所再発例に対する重粒子線治療ですが、治療成績が良好であったことから、外科の先生から適応拡大のご意見を数多くいただきました。消化管に腫瘍が浸潤していることで、重粒子線治療の適応外となる症例が比較的多く認められたことから、これらの症例に対する対応が検討されました。そこで、臨床試験として重粒子線治療前にスペーサーを腫瘍と消化管との間に挿入することで安全な距離を確保し重粒子線治療を施行しました。本試験ではスペーサーを必要とする症例は対象としていませんので、本文章は削除するようにいたします。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

2018年1月4日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 山田 滋

### 1. 本試験以外の他の治療法の説明について

説明文書の「11.」では本試験に参加する患者は「手術は困難」であり「抗がん剤治療やエックス線による放射線治療（単独、もしくは組み合わせ）などの治療法があります」と記載されています。その一方で、「7.」の病気と治療法に関する説明では、「一般的な治療法について」の記載で手術の負担が大きいことが書かれており、ここだけを読むと手術という選択肢があり得るようにも思ってしまう。本試験が手術の適応が無い患者のみを対象とするのであれば、手術について詳細に説明することはむしろ誤解を招くのではないのでしょうか（手術可能だが重粒子線治療を希望する患者を対象としているように見えます）。

そもそも、「7.」の箇所については、直腸癌術後再発の一般的な治療法について述べるのではなく、あくまでも本試験の対象となる患者集団にとっての標準治療に焦点をあてて説明すべきだと考えます。例えば、「一般的な治療法について」の記載を大幅に削除し、むしろ「あなたの病気の進行状態と被験者として選定された理由」のなか（または「11.」の項目）に、より詳細に現実に選択可能な治療法（「抗がん剤治療やエックス線による放射線治療（単独、もしくは組み合わせ）などの治療法」）のメリット・デメリットを記載してはいかがでしょうか。あるいは誤解の生じないように「一般的な治療法について」の記載を見直すということでも構いません。

なお、全体的に現在の記載は重粒子線治療のメリットを高く評価し、その他の治療法を低く評価するような記載がところどころ見られるので、再度説明文書を見直し、客観的・中立的な記載を心がけて頂ければと思います（例えば、「10.」の項目では予想される効果として「優れた性質を持つ重粒子線が有効であると判断しました」などの記載があり、あたかも確立した治療であるかのように受け取られかねません）。

### 【回答】

2016年版の大腸癌治療ガイドライン（大腸癌研究会編）では直腸癌術後局所

再発の手術適応の記載に関して CQ10 に直腸癌術後再発で R0 切除(治癒切除)が可能と判断された場合に手術を考慮するが、手術侵襲とリスク、術後の QOL を考慮した上で適応を決定すると記載されています。治癒切除等の手術適応に関しては、専門医でも意見が統一されていない部分もあり、再度患者に確認するために記載しましたが、ご指摘の通り紛らわしいので「一般的な治療法について」の記載を大幅に見直しました。さらに、重粒子線治療が確立した治療であることの誤解を生じる記載を訂正しました。

## 2. 試験期間中に実施される各種の検査等について

スケジュール表に記載されている項目は全て通常各施設で自費診療として重粒子線治療が実施される場合と同じであり、今回臨床試験として実施するために追加されている項目は無いという理解で良いでしょうか。研究に参加することによって検査の有無や頻度が増す場合には明示的に説明し、不利益(負担)としてはっきりと説明すべきだと考えます。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。2016年版の大腸癌治療ガイドラインでは大腸癌切除後のサーベイランス(定期検診)について推奨している検査および時期が記載されています。一方、同ガイドラインの CQ10 に“医療経済的観点を含めた指摘なサーベイランスは十分に確立されていない”記載もありますが、手術と同じ局所療法である重粒子線治療は、この術後のサーベイランスと同じ検査と時期で施行しています。本臨床試験もこのガイドラインに沿って施行する予定で、各施設が施行している通常の診療と同じ検査・時期で施行するように規定しています。

## 3. 研究費について

研究計画書と説明文書において記載が異なっているように思われます。研究計画書では放医研の運営費交付金のみが記載されていますが、説明文書では他の参加施設の研究費や先進医療の患者自己負担金を研究費として用いると書かれています。また、本試験では千葉大 ARO の活用や監査の外部委託、補償保険の購入など、試験実施に際してある程度まとまった額の研究費が必要だと考えられますが、これらを試験期間中に十分賄えるという点につき、おおよその費用の見積もりと研究費の概要につき、追加で情報提供頂ければと思います。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。重粒子線がん治療は放射線医学総合研究所が主導すべきであるとのことで、本年度の予算にて正式に本研究の実施に必要な運営費交付金が承認されたことから「本試験に要する費用は、文部科学省から国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所への運営費交付金、先進医療の患者自己負担金および保険診療費により実施する。」に変更いたします。本研究は放射線医学総合研究所と千葉大学医学部附属病院臨床試験部が主体になって行う研究で、放射線医学総合研究所から千葉大学臨床試験部への必要資金の流れを迅速に行う必要があり、資金の流れを単純化する目的で研究費用は放射線医学総合研究所単独で賄うことにしました。おおよその研究費用ですが、消費税込みで5年間で計11,000万円としています。

千葉大学医学部附属病院臨床試験部での主な業務内容内訳は、プロジェクトマネジメント、被験者登録、データマネジメント、モニタリング、監査、統計解析となります。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療

2018年1月4日

所属・氏名：放射線医学総合研究所 山田 滋

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. p.17「2-4 本試験の合理的根拠」：本試験は、放射線治療の成績（文献番号 10）を史実対照の成績（閾値）として、重粒子線治療の成績がそれを上回るかを検討する多施設単群試験としてデザインされています。しかしながら、同様の試験は、申請医療機関単独ではあるものの180例の第1/11相試験として過去に実施済みです。重粒子線治療の有効性を明らかにすることを狙うとすれば、当該試験の結果を踏まえて標準治療（手術適応患者を除外するとすれば、表1に示された放射線治療/化学放射線治療のうち有望なものになるかと思われます）との比較を行うランダム化試験を実施することも考えられるかと思えます。このデザインを採用しなかった理由を当該項に明記してください。また、ランダム化比較試験が実施することが困難であるとしても、有望と考えられる放射線治療/化学放射線治療の単群試験、今回の試験治療である重粒子線治療の単群試験を並行して実施し、それらの成績を事後的に統計的に比較することも考えられるかと思えます。このデザインを採用しなかった理由も当該項に明記してください。

### 【回答】

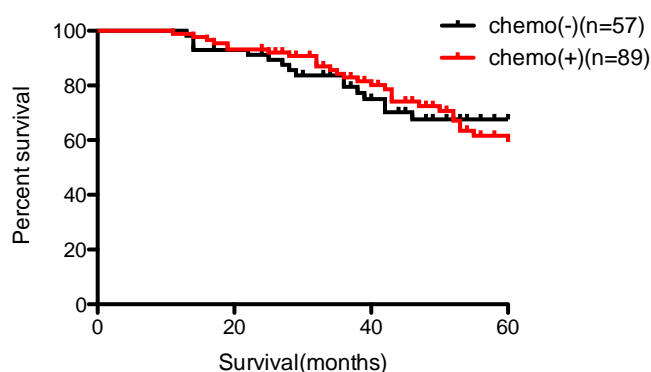
ご指摘ありがとうございます。X線治療と重粒子線治療をランダム化試験で比較することについては、X線治療が保険診療で重粒子線治療が先進医療と、患者の費用負担に大きな隔たりがあることから実施困難と判断しました。同じ対象集団でX線治療に関する前向き試験を同時に行い両者の成績を比較することも考えられましたが、本試験の参加予定4施設の中で3施設(5施設予定ですが1施設は現在重粒子線治療開始未定)は重粒子線に特科した施設であり、症例集積は困難と予想されました。また、重粒子線治療施設以外の医療機関に参加を依頼しましたが、本試験によるX線治療施設の有益な点は乏しいとのことで、参加していただける施設を確保することが困難でした。以上の点を試験計画書の中に記載することとしました。

2. p.18「3-2 評価指標」：主要評価項目として3年全生存率が設定されてい

ます。しかしながら、本試験では試験治療中止後及び終了後の後治療は自由となっており、主要評価項目はこの後治療の内容に左右されると考えられます。この問題点を踏まえながら主要評価項目の適切性を実施計画書内に明記してください。

【回答】

ご指摘の通り、後治療としての化学療法の変貌による影響もあると考えられましたが、添付論文(Yamada S Int J Radiat Oncol Biol Phys, 96, 93-101, 2016)の試験で 73.6Gy(RBE)治療群(151例)の不明を除く146例の解析では、後治療として化学療法施行群(89例)と非施行群(57例)では生存率に有意差は認めませんでした(下図)。これらのことから重粒子線治療においては、後治療の差が治療効果に大きく依存はしていないものと考えられました。また、本治療の対象症例は、すでに多くの症例が化学療法を受けてから受診されることから後治療を指定するのが難しいこともありました。以上の点を試験計画書の中に記載することとしました。



	N	3-y Survival	5-y Survival
Chemotherapy(-)	57	79.5%	67.6%
Chemotherapy(+)	89	83.1%	60.0%

3. p. 44 「15-3 局所制御期間」, 「15-4 無増悪生存期間」: 「試験代表者, 若しくは効果安全性評価委員会において、腫瘍の増大(転移を含む)が客観的に確認されることを増悪の定義とする」において、(「効果安全性評価委員会」を「中央判定委員会」と置き換えるにしるそうしないにしる [照会事項 No. 4 参照]) 誰がどのようなタイミングで判定を行うか、どの判定結果を最終結果とするのか等について言及してください。現在の文言ですと、試験実施中に、当該施設の判定結果、試験代表者又は効果安全性評価委員会の判定結果が併存し得るとも受け取れます。これでは実施中におそらく混乱を招くこと



になります。

【回答】

ご指摘の通り現在の文言は適切でないと感じます。本試験の主要評価項目が局所制御率ではなく、3年全生存率であることから、局所効果の判定について、複数の者で判定する意義は乏しく、かえって混乱を招くことになると考えられます。従って、当該施設が画像検査施行毎に判定することといたします。15-4 無増悪生存期間についても同様に變更させていただきます。評価の客観性を担保するため、「31-2 中央判定について」最終判定において「施設判定と中央判定が異なる場合には当該施設代表者の了解のもとで中央判定の結果を最終判定とする」ことといたしました。

4. p. 44「15-3 局所制御期間」、p. 44「15-4 無増悪生存期間」、p. 57「31-2 中央判定について」：効果安全性評価委員会（別称としては、データモニタリング委員会、独立データモニタリング委員会、データ安全性モニタリング委員会等）は、通常、試験実施計画書の変更の適否、重篤な有害事象等の安全性データや中間解析結果の検討に基づく試験継続の是非についての検討及び勧告等を行うものですが、それにとどまらず本試験では効果に関する判定（中央判定）をも担当するとされています。このような効果判定は、効果安全性評価委員会の委員で適正に行われると理解してよいでしょうか（かなり負担が増えるのではないかと考えられます）。そのように理解してよいとしたとき、効果安全性評価委員会の役割はp. 59に「安全性情報を適宜審査し、…提言する」としか記載されておらず、中央判定の役割を担う旨のことが記載されていないので、追記してください。また、「ただし、…実施医療機関からの登録被験者の中央判定は行わない」という文言については、効果安全性評価委員は今回の実施医療機関に所属している方ではないようですので、記載する必要はないのではないのでしょうか。

上記の中央判定が効果安全性評価委員会の委員で適正に行うことが困難と考えられるのであれば、効果安全性評価委員会とは別の複数の専門家を設定した方がよいのではないのでしょうか。より良い評価が行えるよう検討してください。その検討結果として、例えば、中央判定委員会として固定した組織を設定される場合には、実施体制の章でその職務とともに構成員を明記してください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘の通り、効果判定を効果安全

性評価委員会で行うことは適正でないと考えます。

回答 3 にも一部記載させていただきましたが、局所制御期間、無増悪生存期間については、基本的に施設判定を主とすることといたしますが、最終定期モニタリングまで増悪のイベントが発生しないかった症例に対して中央判定委員会が判定を行うことといたします。中央判定委員会の構成員と職務は 32-13 に追記しました。また、「ただし、... 実施医療機関からの登録被験者の中央判定は行わない」はご指示に従い削除しました。

5. p. 45 「16. 統計的事項」

(ア) 「16-1 症例数設定根拠」:

- ① ここでの閾値、期待値は、手術適応症例を含んでいるのか否かが今の文言だけでは把握できませんでした。手術適応症例と手術非適応症例の例数、成績等を個別に明記し、手術非適応症例の成績に基づいて例数設計を行っていることが明らかになるように記載をあらためてください。また、この点と同様の論点になりますが、ここで用いられている閾値、期待値の適切性は、先行試験の対象集団と本試験の対象集団がおおよそ似通っていることが前提になります。この前提が成立していることを患者背景、併用治療等の観点から一覧表などで比較し明記してください。さらに、文献番号 10 及び 13 の試験の後治療の影響 [照会事項 2 参照] を考えたとき、ここでの閾値、期待値は適切といえるでしょうか。それぞれの試験の後治療の状況を踏まえて、これらの適切性を論じてください。現在の記述では根拠が希薄だと考えます（期待値については、申請者の自施設のデータのようなので辿ることが可能だろうと思われまますので可能な限り善処してください）。
- ② 期待値は文献番号 13 では 75%、本項の記載では 75.9%となっています。後者が正しいという理解でよいでしょうか。
- ③ Fleming & Harrington の方法の引用文献を示し、本方法の概要も示した方がよいです（以下の照会事項（イ）とも関連します）。
- ④ 「X 線治療と化学療法併用による閾値...」と書かれていますが、表 1 を見ますと化学療法は併用されていないのではないのでしょうか。

(イ) 「16-6 主解析」: 3 年生存率の両側 95%信頼区間の下限が閾値を超えるか否かで帰無仮説の棄却/採択を判断するということになりますが、この解析方法で用いている統計量と Fleming & Harrington の方法で用いている統計量は整合性がとれているのでしょうか、あるいは（第 1 種の過誤や検出力の観点から違いはないという意味で）そのように見做してよいのでしょうか、見解をお示しください。というのは、上記の解析方法と整合する例数設計の方法としては、シミュレーションに基づく方

法（3年生存率の両側 95%信頼区間の下限が閾値を超える回数をカウントすることで検出力を算出する方法）が考えられると思います。

【回答】

(ア) - ①

ご指摘の通り閾値の対象としていた文献10は対象が今回の試験の対象とは異なる対象を含んでいたことから文献8に変更しました。文献8は原発直腸癌治癒切除後の骨盤内再発で手術非適応例を対象にしています。文献8は報告例の中で最も3年生存率が高かったことから閾値の対象としました。また、期待値の対象となる文献13(修正後12) (Yamada S Int J Radiat Oncol Biol Phys, 96, 93-101, 2016)の試験で73.6Gy(RBE)治療群(151例)の中で手術適応がある10例を除く、141例の解析では3年生存率は76%でした。後治療に関しては、今回対象とした文献8ですが、標準的な治療であるFOLF0Xを施行しています。一方、照会事項No.2に記載しましたが、文献13(修正後は12)の臨床試験から重粒子線治療後の後治療の有無には生存率は影響しないことが示されています。これらの結果から切除不能直腸癌術後再発におけるX線治療による閾値3年生存率を53%(8)、重粒子線治療による期待3年生存率を78%(12)としました。

(ア) - ②

ご指摘ありがとうございます。期待値は文献番号13の手術非適応例で76%、本項の記載も手術非適応例76%に訂正しました。

(ア) - ③

ご指摘ありがとうございます。Fleming & Harringtonの方法(Fleming & Harrington, 1991)は、Kaplan-Meier推定量に基づく単群の生存関数の検定について、生存関数の極限分布に指数分布を想定した漸近分散に基づいて症例数を算出する方法となります。この方法の概要および引用文献についての記載を計画書の該当箇所に追記いたします。

参考文献：Fleming TR, Harrington DP. Counting Processes and Survival Analysis. New York: Wiley, 1991, 236-237, Example 6.3.1.

(ア) - ④

申し訳ありません。表1を修正しました。

(イ) ご指摘ありがとうございます。整合性についてはシミュレーションも実施し、確認を行っております。

## 6. その他

- (ア)p. 3「被験者の試験参加予定期間」:「文書同意取得時から治療終了後 36 ケ月までの期間」という文言そのものはプロトコル治療が完遂できた場合には正しい表現だと思いますが、中止した場合の期間に言及できていないと思いますので、改善してください。
- (イ)p. 13, p. 14「1-4-1 選択基準」, p. 18, p. 19「1-4-2 除外基準」, 「4-1 選択基準」, 「4-2 除外基準」:
- ① 「以下の基準を...」, 「以下のいずれかに...」の直前に「症例登録時に、」という文言を入れてください。
  - ② 「5) 主要臓器機能が保たれていることの検査値などの明確な基準を列挙してください。
- (ウ)p. 20「5-3-1 登録の手順」: Electric → Electronic ?
- (エ)p. 20「5-3-1-1 登録に際しての注意事項」:「登録データの削除を含む被験者からの同意撤回がある場合を除いて... 一度登録された症例はデータベースから削除はされない」という文言と「同意撤回患者のデータも削除できないし、するべきではない」という文言が矛盾しているように見えます（結局、同意撤回患者のデータは削除されるのでしょうか、それとも削除されないのでしょうか、わかりにくいです）
- (オ)p. 25「表 2. 重粒子線治療の休止/再開基準」: 発熱性好中球減少症の再開基準は「なし」と書かれていますが、これは症状がないことを意味するのでしょうか、それとも基準自体がなしということで再開のための基準はとくに定めないということでしょうか。
- (カ)p. 31「10-4 観察および検査スケジュール」:「観察期については最終治療を実施した日を“1 日目”とし,...」における「観察期」とは「後観察期間」という理解でよいでしょうか。そうであればそのように記載した方がよいです。
- (キ)p. 34「12-1 試験実施計画書の改訂」:「... 研究代表者, 実施責任医師, 研究調整委員会における協議に基づき、」と「実施責任医師は... 変更申請を行う」との間に「研究代表者は試験実施計画書の変更を行い、」を挿入した方がよいのではないのでしょうか。
- (ク)p. 35「13-1 有害事象と不具合の定義」:「室病」→「疾病」?
- (ケ)p. 43「15. 抗腫瘍効果, 評価項目の定義」:「... 無増悪生存期間, 有害事象に対する効果とする」において「有害事象に対する効果」とは何でしょうか。また、「費用調査」, 「QOL 調査」の文言が抜けているようですので追記してください。
- (コ)p. 45「15-6-2 QOL 調査」: QOL 調査担当者は、実施者が兼ねるのでしょうか。明確にした方が望ましいです。
- (サ)p. 48「16-10 費用対効果および費用対効用の解析」:「評価治療群と対照

治療群の差」における「対照治療群」とは何を指すのでしょうか。明確にしてください。

(シ)p. 49「17-3 データの収集」：「なお、実施責任医師は、... 研究調整委員会は、...」において主語が二つあり、個々の主体者の action がわかりにくいです。改善してください。

(ス)p. 56「... 本試験で得られたで情報を二次利用する場合は...」：「で」を削除。

(セ)「研究代表者」「試験代表者」, 「試験責任者, 分担者」「実施責任医師, 実施者」：用語を統一してください。

### 【回答】

(ア) ご指摘いただきありがとうございます。

後観察期間を「試験治療終了日または中止日」と変更し (p28)、ご指摘の箇所 (p3, p22) についても「試験治療終了日または中止日」と変更いたしました。

(イ) ①ご指摘の箇所に「症例登録時に」を追記いたしました。

②「5. 主要評価項目」について、腹部骨盤が照射対象となりますので、肝、腎、骨髄機能に関する基準を設定いたしました。

(ウ) ご指摘いただきありがとうございます。Electronic に訂正いたしました。

(エ) 明確化のために文言を以下のように修正致します

p. 20「5-3-1-1 登録に際しての注意事項」

(旧)

登録データの削除を含む被験者からの同意撤回がある場合を除いて、一度登録された症例はデータベースから削除はされない。同意撤回患者のデータも削除できないし、するべきではない (監査証跡)

(新)

一度登録された症例はデータベースから削除はされない。同意撤回患者のデータも削除するべきではない (監査証跡)。しかし、同意撤回患者より登録データ削除の要望があった場合はその意思を尊重し削除を行う。

(オ) 症状の改善の意図ですが、わかりにくい表現でしたので以下の通り変更致します。

p25 表 2 発熱性好中球減少症 再開基準

(旧)  
「なし」  
(新)  
「改善」

(カ) その理解の如くです。以下の通り修正致します。

p31 10-4 観察および検査スケジュール

(旧)  
「観察期については」  
(新)  
「後観察期間については」

(キ) その通り修正致します。

p. 34 「12-1 試験実施計画書の改訂」

(旧)

研究代表者、各実施医療機関の実施責任医師、又は研究調整委員会が試験実施計画書や説明文書・同意書の変更または改訂の必要性を認めた場合、研究代表者、実施責任医師、研究調整委員会における協議に基づき、実施責任医師は倫理審査委員会へ変更申請を行う。

(新)

研究代表者、各実施医療機関の実施責任医師、又は研究調整委員会が試験実施計画書や説明文書・同意書の変更または改訂の必要性を認めた場合、研究代表者、実施責任医師、研究調整委員会における協議に基づき、研究代表者は試験実施計画書の変更を行い、実施責任医師は倫理審査委員会へ変更申請を行う。

(ク) ご指摘の如く誤表記です。以下のごとく修正致します。

p. 35 「13-1 有害事象と不具合の定義」

(旧)

試験治療前より発現している症状や室病

(新)

試験治療前より発現している症状や疾病

(ケ) ご指摘いただきありがとうございます。「有害事象に対する効果」との記載は誤りでしたので、「有害事象」に修正いたしました。また、「費用対効果」と「Quality of Life (QOL)」を追記し、「3-2 評価指標 (エンドポイント)」と同一の記載といたしました。

(コ) ご指摘の通り QOL 調査の実施者が明確ではありませんでしたので、「QOL 調査は実施責任医師あるいはその代理者が担当する。」という一文を追記いたしました。これは、すでに先進医療 B で実施している膵癌に対する重粒子線治療の試験計画書における、QOL 調査の項の記載と同様のものです。

(サ) ご指摘に従い、「対照治療としては、大腸癌診療ガイドライン 2016 において本試験で対象としている直腸癌術後局所再発例に対して推奨されている、放射線療法と全身化学療法の単独または併用療法を想定する。」を追記しました。また、同項の「評価治療群」についても試験計画書の他の項で用いられている「試験治療群」という用語の方が適切と考え、これに修正し、費用対効果分析において比較する群をより明確な記載に修正いたしました。

(シ) ご指摘の通り個々の主体が何をするのが不明確でした。実施責任医師は症例報告書から電子症例報告書（写）を電子媒体にて研究調整委員会に提供し、研究調整委員会は電子症例報告書（写）の見読性および保存性を担保する役割をそれぞれ担います。これに沿って試験計画書における記載を修正いたしました。

(ス) ご指摘の通り修正いたしました。

(セ) 以下の通り用語を統一いたしました。

「10-2 治療開始前検査」:	(旧) 試験責任者	(新) 実施責任医師
	(旧) 分担者	(新) 実施者

以上