第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（１）

高度医療技術名：
腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成 23 年 5 月 19 日
東京大学医学部附属病院　北山丈二

１．説明文書に記載すべき事項のうち、次の６項目が記載されていない。
① 患者さんが本臨床試験の被験者として選定された理由
② 本臨床試験終了後の対応
③ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること
④ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
⑤ 当該試験に係る資金源（パクリタキセルＮＫについては製造販売業者である日本化薬株式会社から無償提供されること）
⑥ 倫理審査委員会の種類､各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該使用確認試験に係る倫理審査委員会に関する事項

① 「１．はじめに」(P. 3) に追記しました。

② 「３．この試験の方法」(P. 7) に追記しました。

③ 「１８．いつでも相談窓口にご相談下さい」(P. 16) に修正を加えました。

④ 「１３．試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません」(P. 13) に修正を加えました。

⑤ 「１５．あなたの費用負担について」(P. 14) に修正を加えました。

⑥ 「１．はじめに」(P. 1) に追記しました。

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

２．説明文書の記載内容について次の問題点がある。

①　８頁のスケジュール表の記載が分かりにくい上に不十分である。

ⅰ）同表は、パクリタキセルを用いるケースのスケジュールに関するものと目されるが、シスプランを用いるケースについても記載すべきである。

ⅱ）投与期間内において、２１日或いは３５日毎に何度も投与が繰り返されるため、その都度検査等が行われることになるが、その点が読み取りにくい。

ⅲ）試験薬投与欄が矢印で示されているため、継続的に投与されるものと読み取れるが、パクリタキセル投与を示すものであれば投与は初日とその１週間後の２回のみであるから期間で示すのは不適切であり、またＳ－１を含めた投与を示すものであれば２週間後まで継続されるものであるから誤りとなる。

ⅳ）後観察期間の検査等が総て終了（中止）４週後のみに行われると理解されるがそれで良いか。

ご指摘に従い、以下の通りにスケジュール表に追加修正を行いました。

ⅰ）治療法別に 2 つのスケジュール表を作成しました。

ⅱ）スケジュール表の枠組みを変更し、投与を繰り返すことを明記しました。

ⅲ）注射薬（パクリタキセル、シスプラチン）と内服薬（S-1）の欄を分け、注射薬の投与は矢印（↓）で示しました。S-1 については、投与期間の誤りを修正し、休薬期間を追記しました。

ⅳ）後観察期間の検査等は 4 週後のみではなく、その後も繰り返し行う予定です。その頻度や回数は症例や検査内容により異なるため、「終了(中止)後 適宜」と修正しました。

②　１３頁の費用負担の項目で、平均的な治療回数を２０回としているが、平均値を２０回とした理由が不明である。また負担額が最大となる場合の費用額を明記していない。

既報の第Ⅱ相試験のデータを基に平均的な投与回数を 20 回としましたが、高度医療制度下の第Ⅱ相試験では 30 回前後となることが見込まれるため、「20～30 回」に修正し、費用にも修正を加えました。また、最大となる場合の回数と費用を計算し、明記しました。

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答（２）

高度医療技術名：
腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成 23 年 5 月 26 日
東京大学医学部附属病院　北山丈二

１．前回評価表に於ける指摘事項１．①について、申請者により一応の補充はなされたが、十分ではない。高度医療実施申請書１４頁「５．被験者の適格基準及び選定方法」に記載されている選択基準及び除外基準を出来るだけ記載されたい。

「１．はじめに（P. 3, 4)」に選択基準および除外基準の内容を追記しました。

２．同指摘事項１．②について、同申請書２３頁末尾には、「重篤な有害事象がみられず奏功が得られた症例では、試験期間終了後も同治療を継続する。無効となった症例では、病状を考慮して、最も有効性が期待される治療に移行する。」と記載されているところ、申請者による今回の訂正内容はこれと異なる書きぶりになっている。仮に趣旨が同様とすれば、申請書のように、奏功例で同治療が継続されることを明記されたい。

「３．この試験の方法（P. 8)」に奏功例で同治療が継続されることを追記しました。

３．同指摘事項２．①について、書き直されたスケジュール表の検査内容に前回提出の同表のものと異なる部分がある（１日目の腫瘍マーカーの有無、１５日目（２週後）の自覚症状・他覚所見、血圧測定、脈拍測定、体重測定、血液学的検査及び生化学検査の有無、後観察期間の尿検査、腹部ＣＴ検査及び上部消化管内視鏡の有無並びに時期について２ヵ月半毎とされていたのが９週間ごとに変わっている。）が、誤りを自主的に訂正したと理解して良いか。

修正前のスケジュール表では「時期」の項の分け方が適切ではなかったため、実際のスケジュールを正確に表せておらず、投与が繰り返されることが不明瞭とのご指摘をいただきました。そのため、「時期」の項の分け方を変更し、記載

内容についても実際のスケジュールを正確に表せるよう見直しを行い、記載を修正しました。

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（１）

高度医療技術名：
腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成 23 年 5 月 23 日
東京大学医学部附属病院　北山丈二

１．　予想される安全性情報について、高度医療で実施された「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法第Ⅱ相試験」の直近の情報を申請書、試験計画書、説明文書に加える必要があると考える。特に腹腔ポート関連の情報は必須である。また、卵巣癌を対象としたパクリタキセル腹腔内投与試験の情報も加えることが望ましいと考えるが、対応が可能かどうか伺いたい。

予想される安全性情報について、高度医療制度下に実施した「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法第Ⅱ相試験」の情報を高度医療申請様式第３号の「４．予測される安全性情報（p.13)」、実施計画書の「1.試験の背景（p.10)」、説明文書の「６．この試験に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益(p.11)」に加えました。また、卵巣癌を対象として欧米で実施された第Ⅲ相試験の情報も加えました。

２．　症例登録・割付方法について、一次登録の疑診例に対しては、二次登録および割付は電話連絡により行うと記載されているが、その体制や手順が不明である。一次登録、二次登録、割付方法に関する体制および手順を提示していただきたい。

症例登録、割付方法に関する体制および手順について、高度医療申請様式第３号の「6.治療計画　6.10 症例登録、割付方法（p.23)」および実施計画書の「6.試験の方法　6.10 症例登録、割付方法（p.20)」に追加修正を加えました。

３．　薬剤の管理、特に協力医療機関に送付する手順、及び協力医療機関における管理体制を示していただきたい。

薬剤の管理について、高度医療申請様式第３号の「２－３．使用する医薬品又は医療機器の入手方法及び管理方法（p.10)」および実施計画書の「6.試験の方法　6.8.試験薬の管理・交付手順（p.19)」に追加修正を加えました。

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

４．　腹腔内投与の手技について、多施設共同試験に参画する施設間の技術的ばらつきを最小限にするためには、腹腔ポート挿入・管理マニュアルを作成したり、事前に研修を実施したりすることが大切と考えるが、対応が可能かどうか伺いたい。

腹腔内投与の手技については、東京大学で作成した添付の「腹腔ポート留置マニュアル」および「腹腔ポート管理マニュアル」を各施設に配布し、研修を事前に実施する予定です。

５．　試験計画書に「別途手順を定める」と記載されている以下の項目についてその手順を提示いただきたい。

・モニタリング体制及び実施方法について
・被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対応方法について
・データ収集・集計の方法の詳細について

・モニタリング体制及び実施方法について
高度医療申請様式第３号の「８．モニタリング体制及び実施方法（p.26)」にモニタリング体制及び実施方法について追記しました。

・被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対応方法について
高度医療申請様式第３号の「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（p.26)」に記載の通り、以下の方法により対応します。

保険診療の範囲内で対処。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なう。

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。担当医師は東京大学病院医療安全管理委員会作成の医療事故防止マニュアル、および各所属機関の同様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、院内先進医療委員長に報告するとともに、医療安全対策センターに報告をする。先進医療委員長は報告を受けたときは必要に応じ、医療安全管理者、当事者及び担当診療科長の出席を求めて先進医療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ついては、病院長及び院内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、「高度医療に係る申請などの取り扱い及び実施上の留意事項について（H21.3.31 付医政発第 0331021 号)」に基づき厚生労働省に報告をおこなう。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。

・データ収集・集計の方法の詳細について

データ収集は、UMIN インターネット医学研究データセンター(INDICE)のシステムを用いて、参加施設の担当医師が Web 入力することにより行われます。データ集計は東京大学臨床試験データ管理学講座の担当者により、INDICE のシステムからダウンロードした情報を用いて解析計画書に基づいて行われます。

６． 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについて、起こりうる利益相反は存在しないこと等を確認する旨が記載されているが、各参画施設においてどのように確認するのか、また、利益相反が存在した場合にどのように対応するのか伺いたい。

・利益相反の確認方法

各施設の試験責任医師および分担医師は、各施設の利益相反を管理する委員会に利益相反に関する自己申告書を提出し、審査を受けます。東京大学の場合は、添付の「臨床研究に係る利益相反自己申告書」を東京大学大学院医学系研究科・医学部の利益相反アドバイザリー機関に提出し、利益相反ガイドラインに基づく審査を受けます。

・利益相反が存在した場合の対応

利益相反を管理する委員会の審査により管理が困難な利益相反状態が存在すると判断された場合は、責任医師または分担医師としての本試験への参加を認めません。

７． CRF の作成が十分ではない。試験の信頼性確保の観点から、データマネジャーの支援を得て、完全なものにしていただく必要があるが、対応が可能かどうか伺いたい。

症例の登録および報告は、UMIN インターネット医学研究データセンターが管理するインターネット上のシステムを用いて行います。現在、東京大学臨床試験データ管理学講座の支援の下に作成した添付の CRF（原案）を基に、登録・報告システムを開発中です。

８． 早期薬事承認・保険収載の観点から、本臨床試験終了後のシナリオが重要である。本試験終了後について、「公知申請に至らなければ新しいデザインの高度医療制度下試験を検討」と記載されているが、いかなるデザインを想定されているのか伺いたい。また、薬事承認の根拠となる試験については GCP 基準に適合することが必須であるとされている中で、本臨床試験の結果を踏まえ、治験を実施する予定はないのかも伺いたい。さらに、治験が行えないとするならばその理由もお教えいただきたい。

本試験の終了後に公知申請に至らなかった場合は、本試験の結果を詳細に分析することにより、必要とされるエビデンスが得られなかった原因を見出し、例えば適格基準、除外基準、症例数設定、観察期間などの変更により結果の改善が見込める場合は、新たな臨床試

験を計画することを考えています。
治験の実施については、現時点では、治験の実施ならびに製造販売承認申請に当該医薬品の製造販売会社の協力が得られないため、実施は困難な状況です。しかし、本試験の結果、有用性は示されたものの公知申請に至らず、治験が必要となった場合には、その時点での状況（患者からのニーズや企業の開発方針）によっては、再度検討する余地はあるものと考えています。

９．　安全性確保の観点から、想定されうる重篤な有害事象に対応できる診療体制下で試験を実施する必要があると考えます。「高度医療申請様式第９号　高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件」について、実施診療科の医師数、病床数等の再考をお願いする。

「高度医療申請様式第９号　高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件」について、以下の通りに修正しました。
実施診療科の医師数：不要 → 要　経験年数１０年以上の医師が３名以上
他診療科の医師数：　不要 → 要　麻酔科の常勤医師が１名以上
病床数：　不要 → 要　（２００床以上）
看護配置：　不要 → 要　（１０対１看護以上）

１０．　協力医療機関について、実施責任者・実施者の当該療養経験年数に記載されている数字は、「胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与」の経験年数を示すものでしょうか。そうでない場合、すべての協力医療機関は少なくともポート挿入による抗がん剤の腹腔内投与（胃癌対象、パクリタキセル投与に限定しない）の経験があることを確認したい。

協力医療機関の実施責任者・実施者の当該療養経験年数に記載されている数字は、「胃癌に対する抗がん剤腹腔内投与（パクリタキセル投与に限定しない)」の経験年数を示します。すべての協力医療機関において、ポート挿入による抗がん剤の腹腔内投与（胃癌対象、パクリタキセル投与に限定しない）の経験があることは確認済みです。

添付資料一覧
・腹腔ポート留置マニュアル
・腹腔ポート管理マニュアル
・臨床研究に係る利益相反自己申告書
・CRF（原案）

腹腔ポート管理マニュアル

2011.5.20 東京大学腫瘍外科

I. 腹腔ポート

腹腔ポート（腹腔内注入用皮下用ポート及びカテーテル：バードポート-Ti 腹腔用®等）は腹腔内に生理食塩水や薬物を注入するための医療機器である。皮膚の下に埋め込むため、その部分は少し盛り上がるが、基本的には普段の日常生活を送ることができる。管理が容易であり、外来通院にて繰り返し腹腔内化学療法を行うことが可能となる。

合併症としてはポート感染、ポートの回転、カテーテルの閉塞がある。

バードポート-Ti 腹腔用®は直径 31.7 mm、高さ 14.5 mm の円盤形で、中央のセプタムと呼ばれる部分は直径 12.7 mm で、材質はシリコンゴムであり、ポート本体にはカテーテルが連結されている。

腹腔内に薬液を投与するときにはセプタムにヒューバー針（ノンコアリングウイングニードル®等）を刺入し、カテーテルを通して腹腔内に注入する。また陰圧をかけることにより腹水あるいは腹腔内洗浄液を採取することができる。

II. 症例の選択

大量腹水貯留例に腹腔ポートを留置すると穿刺部よりポート留置部皮下に腹水が逆流するおそれがある。この場合は腹腔ポートをすぐに留置することはせず、まず局麻下・エコーガイド下に腹水穿刺用カテーテルを留置し、腹水の除去（可能であれば CART）および腹腔内化学療法を行う。

感染兆候や白血球数減少(＜3000/mm^3)を認める症例では、感染症が軽快し白血球数が 3000/mm^3 以上に回復するまで腹腔ポートの留置を延期する。

III. 腹腔ポート留置術

別紙「腹腔ポート留置マニュアル」に従って施行する。

IV. ポート留置術後

1. 抗生剤投与

原則として第一世代セフェムを手術当日のみ投与する

2. 創管理

通常の清潔手術と同様の創管理を行う

ポート周囲に液体貯留がみられた場合は、エコーで確認の上、必要に応じて穿刺吸引する。

3.　ポート使用開始時期

ポート留置術直後の使用は避け、術後 5～7 日以上経過した後に使用する。
初回投与前に腹部X線撮影を実施し、ポートの向きやカテーテルの位置に異常がないことを確認する。

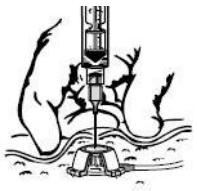
V. ポート穿刺前

腹部の診察を行い、腹水量の増加や消化管通過障害を示唆する所見がないことを確認する。異常が疑われた場合はエコーや X 線撮影などの検査を行い、必要に応じて適切な処置を行う。
ポート留置部に発赤、腫脹、圧痛などポート感染やポート周囲の腹水貯留を疑わせる所見のないことを確認する。

VI. ポート穿刺針の選択

穿刺にはポート用のヒューバー針（ノンコアリングウイングニードル®等）を使用する。通常の針は穿刺時に針穴でセプタムのシリコンを削ってしまうため用いない。
ポート針は最適な長さのものを使用する。ポートの穿刺部であるセプタム表面から底面までの高さは 12.8 mm であり、これに皮膚と皮下脂肪の厚みを加えたものが針長を選択する際の目安となる。
針先がリザーバーの底に届かない場合は 1 サイズ上の針長に交換し、針が皮膚より 5 mm を越えて出ている場合は 1 サイズ下の針長に交換する。

VII. ポート穿刺の手順



① 生理食塩液を充填した 10 ml シリンジをノンコアリングウイングニードル®にとりつけプライミングを行い、エクステンションチューブのクランプを閉じておく。
② 穿刺部位を十分に消毒する。
③ 利き手でない方の手でポートの位置を確認し、親指と人差し指と中指で三角形を作り、ポートを囲むように固定する。
④ 利き手を使って、セプタムの中心を狙い、セプタムに直角にノンコアリングニードルを穿刺する。針先がチタン製リザーバーの底に接するカチンという感触があるまで、ゆっくりと針を進める。
⑤ ポート針にシリンジを接続して軽く吸引をかけ、腹水が引けることを確認す

る。腹水が引けない場合は、シリンジにて生理食塩水をゆっくりと注入し、抵抗がないことを確認する。針先がリザーバーの底に当たった感触があるにもかかわらず生理食塩水が注入できない場合にはシリンジに過度の圧力をかけることはせず、透視装置を用いてカテーテル造影検査を行い、カテーテル閉塞の有無を確認する。

⑥ エクステンションチューブのクランプを閉じ、シリンジを取り外す。

⑦ ポート針を十分な大きさのドレッシング材で覆い、厳重に固定する。

VIII. 腹水（または腹腔洗浄）細胞診

ポート穿刺時に 10 ml 以上の腹水が採取できた場合は、これを細胞診に提出する。十分な腹水が採取できなかった場合には生理食塩水の投与を開始し、200 ml 投与した時点で中断し、腹腔ポートより腹腔洗浄液を採取する。カテーテルの先端の位置が膀胱直腸窩・ダグラス窩にない場合には採取できないことがある。検体を採取する際はシリンジを用いてゆっくりと吸引し、過度の陰圧をかけないように注意する。腹腔洗浄液採取後、生理食塩水の投与を再開する。

IX. 腹腔内投与中

投与開始時には自然滴下で良好な滴下がみられること、およびポート周囲に不自然な腫脹がないことを確認する。

前投薬の経静脈投与と同時に生理食塩水の腹腔内投与を開始し、1 時間かけて 500 ml を投与する。200 ml 投与した時点で必要に応じて腹腔洗浄液を採取する。

生理食塩水の投与終了後、腹部およびポート留置部に異常のないことを確認し、パクリタキセルを溶解した生理食塩水 500 ml の投与を開始する。

腹腔内投与する生理食塩水の量は患者の体格や貯留している腹水量を考慮して、適宜減量する。

腹腔内投与中、トイレ歩行は可とするが、歩行中は投与を中断し、必要に応じてポート針を輸液チューブから外してロックする。投与再開前には、ポート針が抜けていないことを確認する。

X. 腹腔内投与終了後

薬剤の投与終了後にポートおよびカテーテル内を 10 ml 以上の生理食塩水でフラッシュする。

抜針後にポート留置部に異常のないことを確認し、ドレッシング材で保護する。

照会事項4　別添

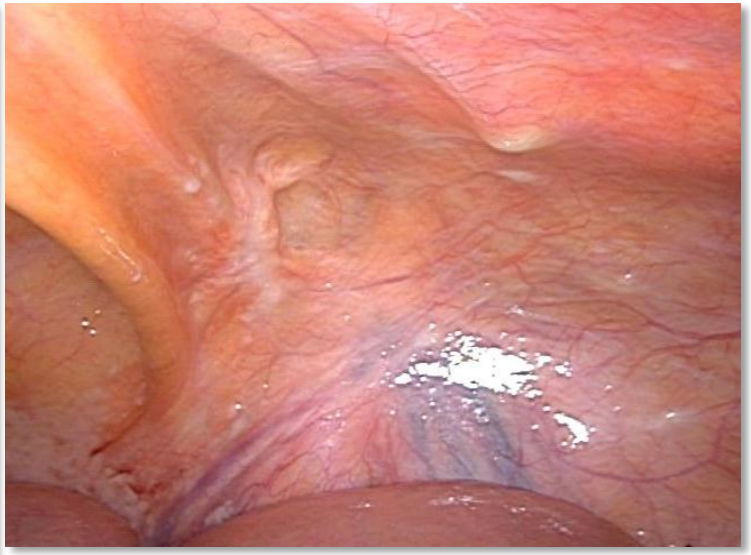
腹腔ポート留置 マニュアル

１－１.
臍と上前腸骨棘の中間点にポート留置部位（〇）、その約3cm尾側にカテーテル挿入部位（×）をマーキングする。

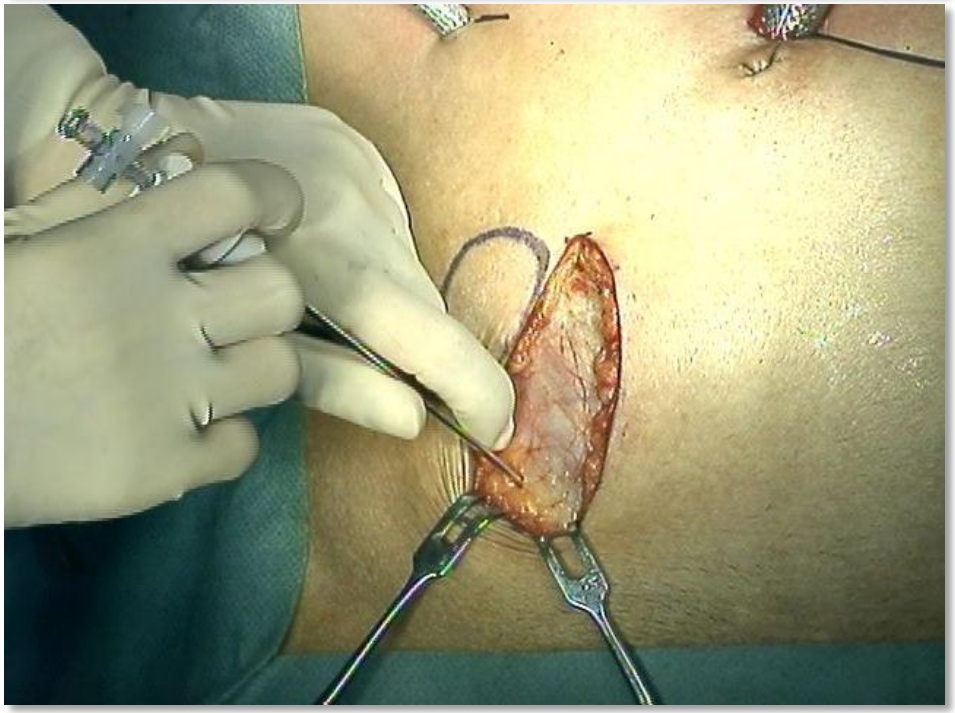
ポートはバードポートTi （腹腔用）を使用する。

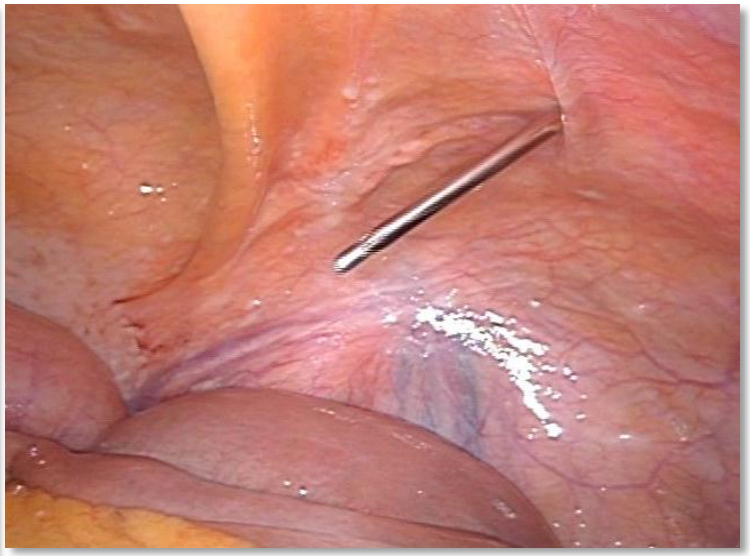
１－２.
ポート留置予定部のすぐ内側に縦に約 5cmの皮切をおき、皮下組織を剥離する。筋膜前面に達したら外側に剥離を進め、皮下ポケットを作成する。

2011.5 東京大学腫瘍外科

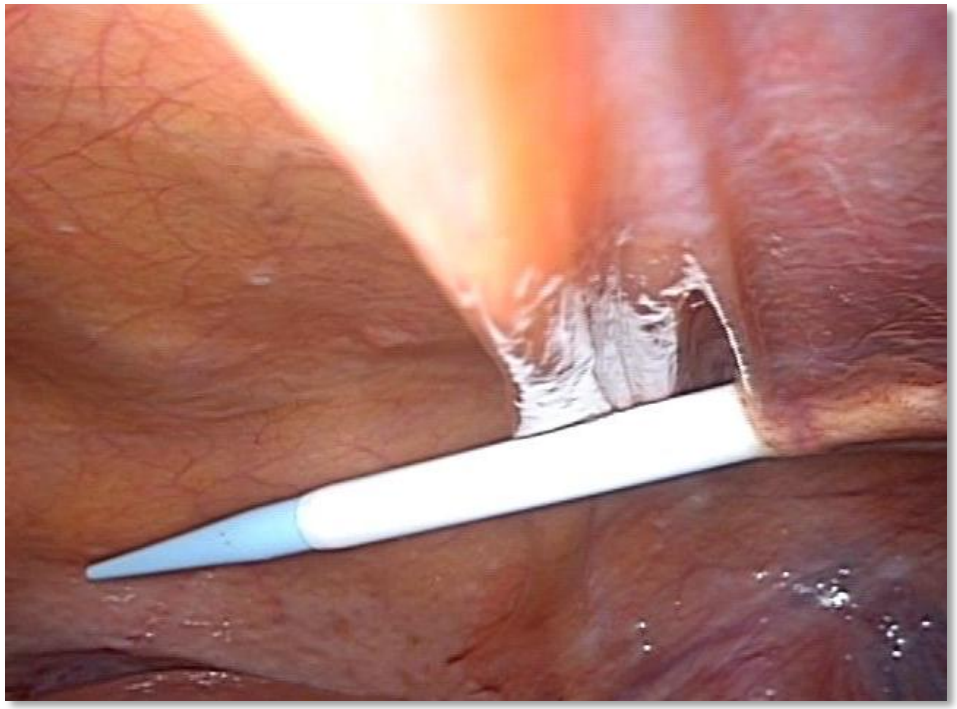


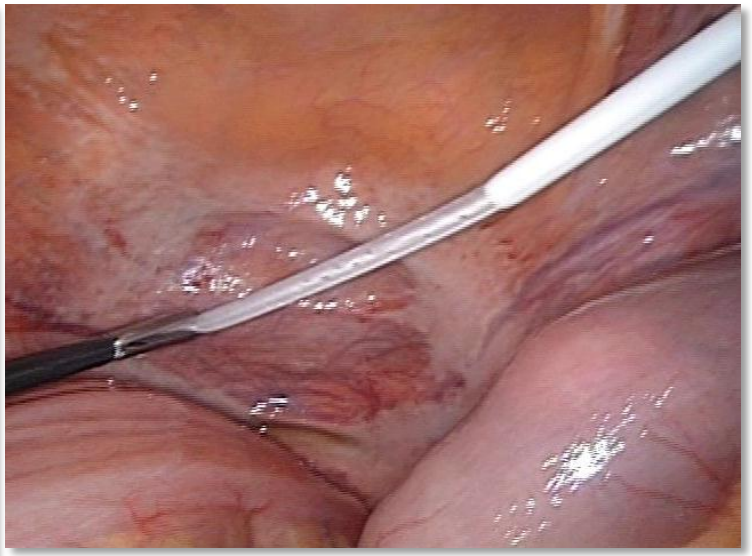
２－１，２.
下腹壁動静脈を避け、その外側にカテーテル挿入部位を決定する。



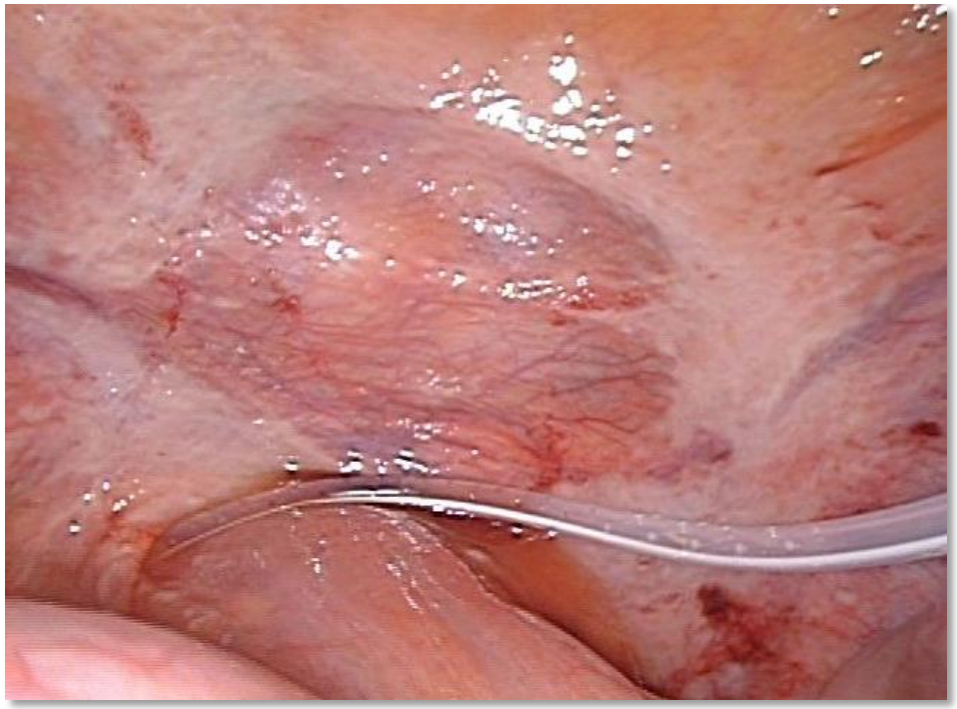


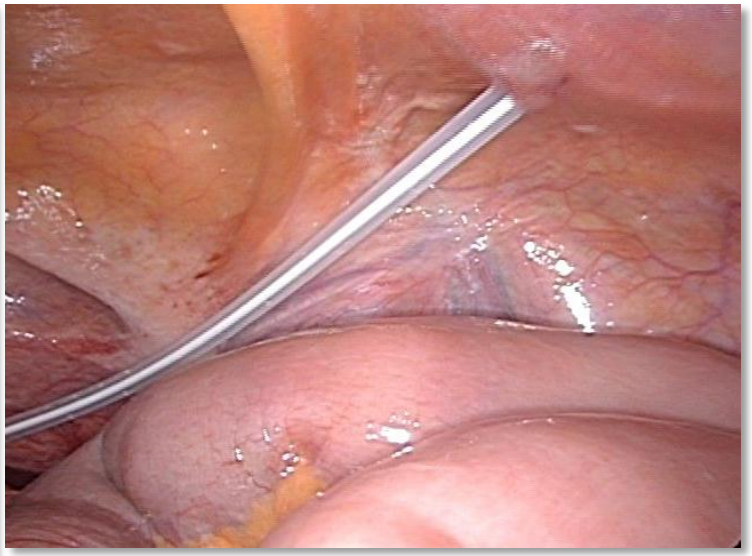
２－３，４.
電気メスで筋膜・筋肉に小切開をおいた後、ラパロポート用の穿刺針（or 小ペアン）を穿刺し、腹膜に穴をあける。





3－1，2.
イントロデューサー(CLINY 15Fr)を挿入する。
腸管を損傷しないように注意。



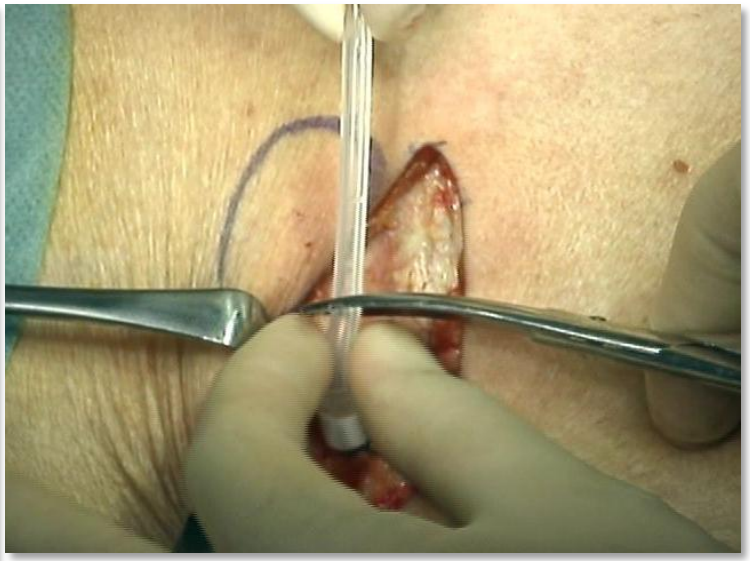


3－3，4.
チューブ先端を膀胱直腸窩に誘導する。側孔のあるところ
（先端から10cmまで）が最も深い位置にくるようにする。

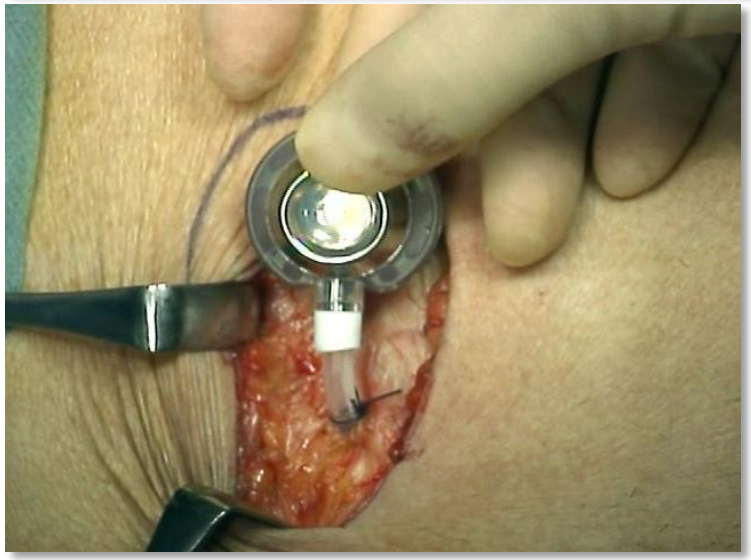
４－１，２.
カテーテル周囲にできるだけ深くU字縫合をかける。
（例：強彎針付き 0 Vicryl（VCP603H）使用）

４－３.
結紮した糸でカテーテルを固定する。
更にその周囲にタバコ縫合を1針追加する。

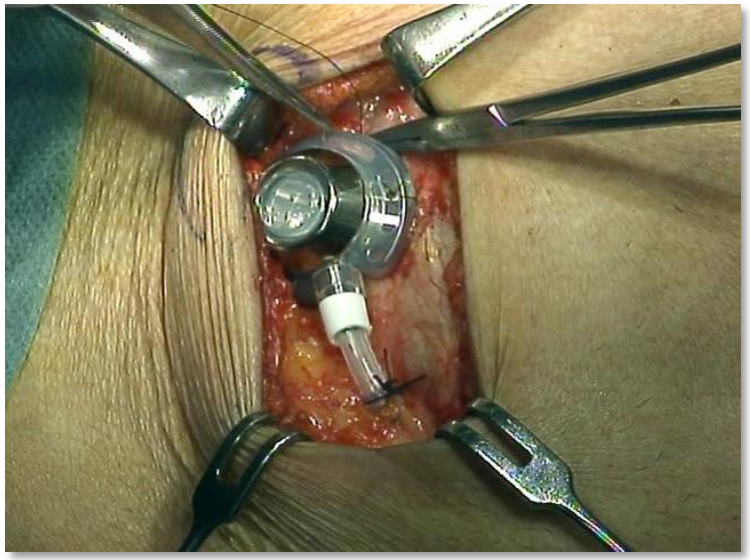
４－４.
カテーテルのテスト
シリンジより生食を注入した後、吸引する。



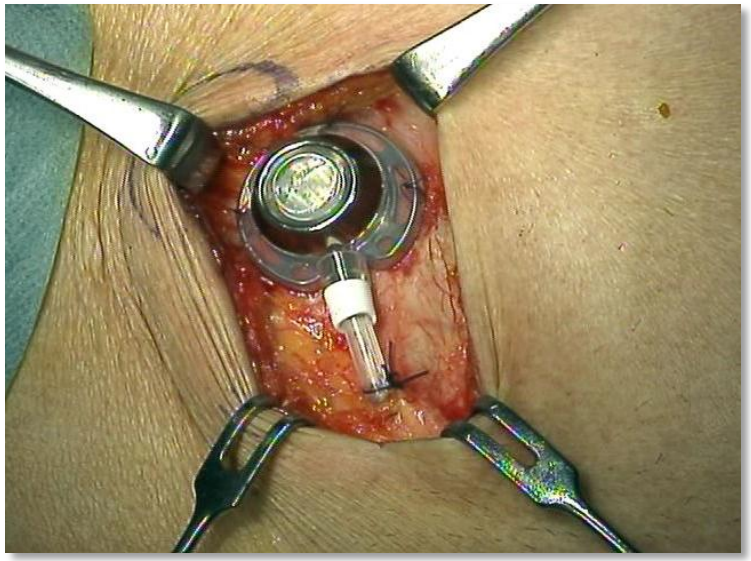
５－１，２.
コネクターをカテーテルに入れ、約3cmの長さになるよう、カテーテルを切離する。



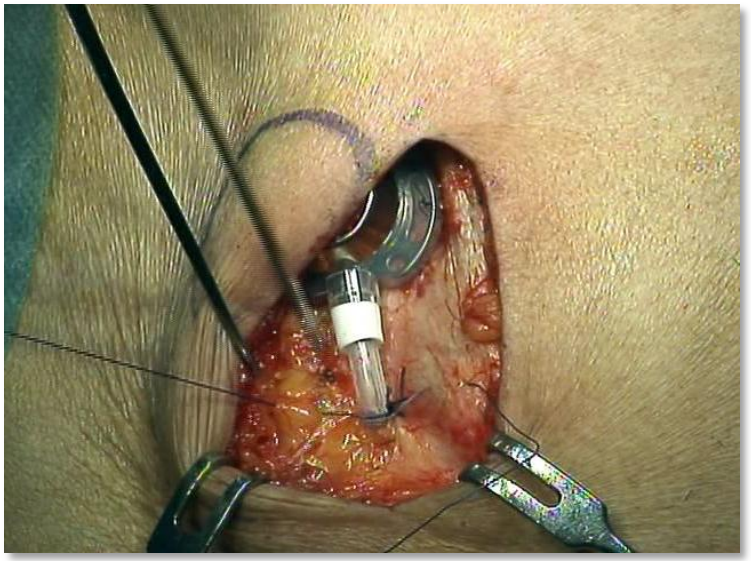
５－３.
カテーテルにポートを接続する。
腹壁に対してねじれがないように注意する。



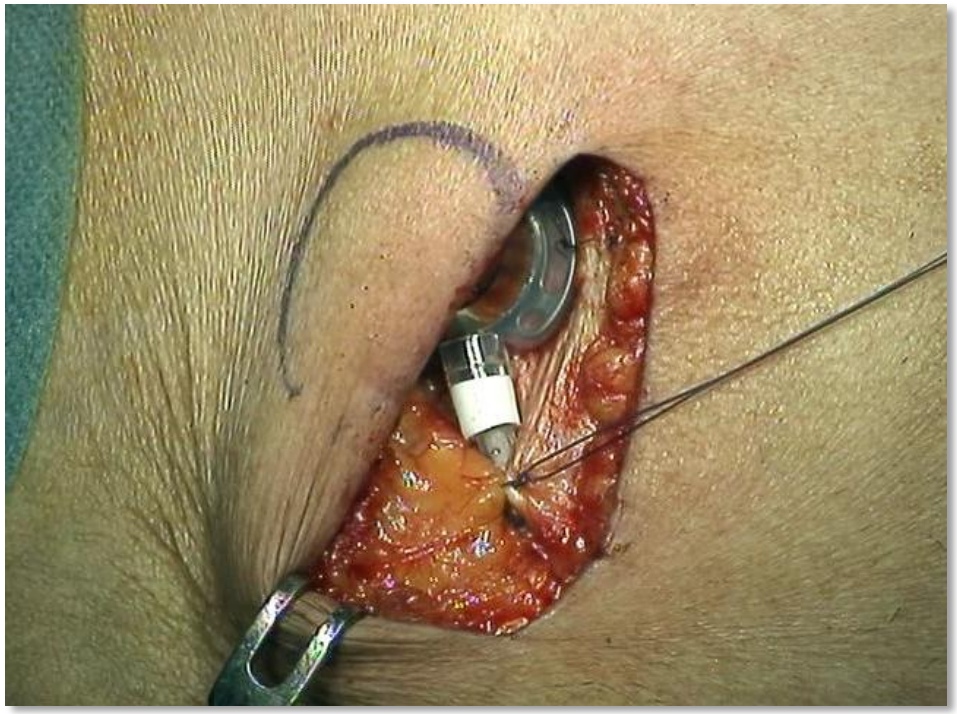
５－４.
ポートを筋膜に固定する。十分な幅の筋膜を取り、糸は締めすぎないようにする。（例： 3-0 Ethilon (1664) 使用）

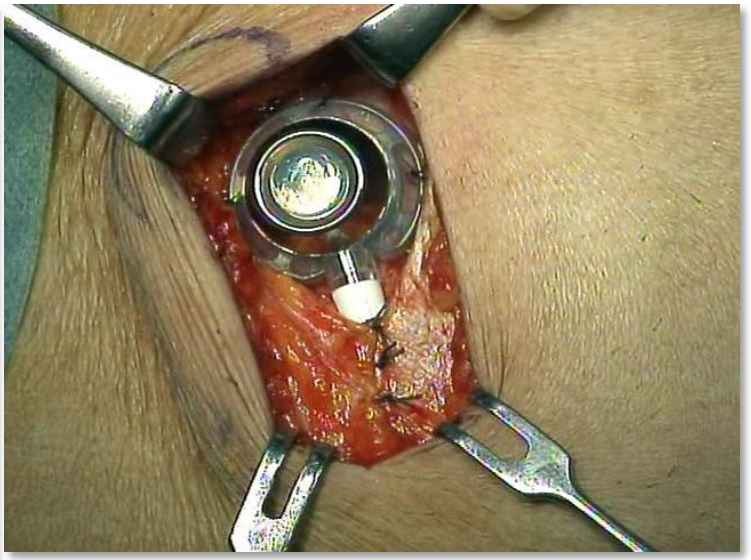


６－１.
3針（頭側、左右）固定する。皮下脂肪の厚い症例では、前面の脂肪を十字にスプリットするか切除する。

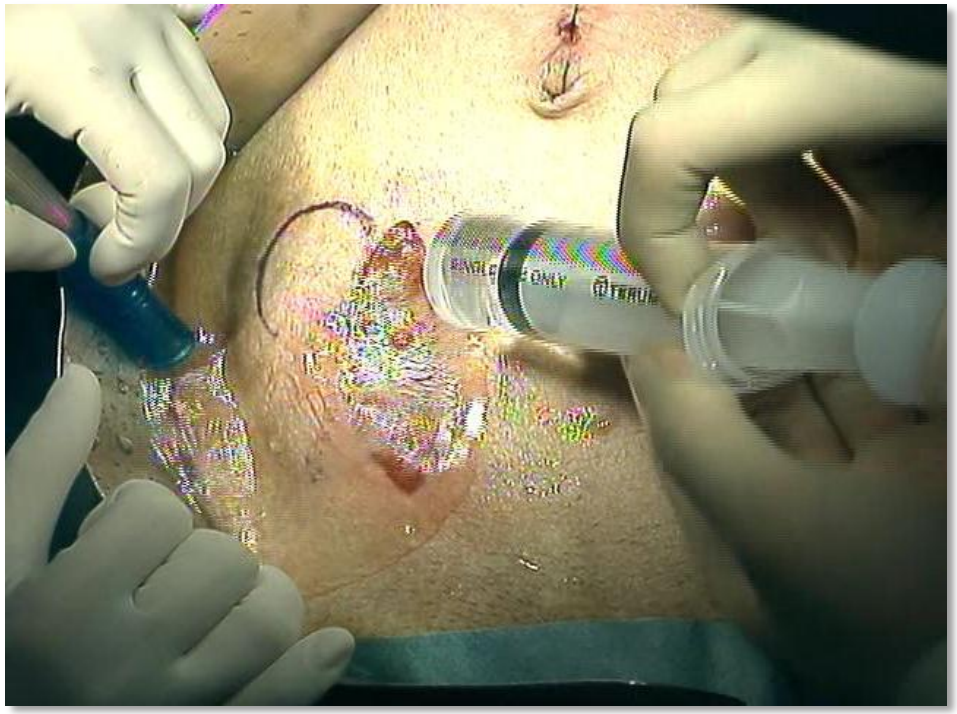


６－２，３.
カテーテルの両脇の筋膜をチューブに被せるように縫合する。





６－４.
カテーテルが埋没するまで縫合を追加する。
（通常3，4針）



7－1.
皮下を生食で洗浄する。

7－2.
皮下、皮膚を縫合閉鎖する。

臨床研究に係る利益相反自己申告書

大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院
利益相反アドバイザリー機関長　殿

該当する委員会　□倫理委員会　□ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会
□臨床試験審査委員会

申請番号：　　申請代表者：
共同研究者（当研究科の者のみ）：
研究課題：

この研究に係る経費について、次のとおり申告致します。
（１又は２に○をつけ、該当する項目を選んで下さい。１及び２の両方に該当する場合は、両方に○をつけて、該当する項目を記載してください。）

１．この研究が一般的な学術研究又は自主臨床試験である場合
□ 科学研究費補助金（文部科学省、日本学術振興会、厚生労働省）
□ 寄附金
□ その他（具体的に記載：　　）

２．この研究が、治験或いは、特定企業との共同研究又は委託された研究の場合（民間等から受託研究契約又は共同研究契約を結ばないで経費の支払いを受けること、また現物の支給を受けることは出来ませんので注意して下さい。）
□ 治験(企業或いは医師主導)(東大側研究代表者名:　　相手先名称:　　)
□ 受託研究費　　(東大側研究代表者名:　　相手先名称:　　)
□ 民間等との共同研究(東大側研究代表者名:　　相手先名称:　　)
□ その他（具体的に記載：　　）

（２に該当する場合、以下にお答え下さい。）
２の企業等に関連した活動（兼業規程による診療活動を含む）の有無、あるいは、２の企業等からの寄附金の授受の有無　　有／無

（有の場合にのみ、企業・団体ごとに記載して下さい。記載欄が不足する場合は適宜追加して下さい。⑤～⑧は、100 万円を超えるものについて記入して下さい。）
①企業・団体名 ＿＿＿＿＿＿＿＿　②①におけるご自分の役割 ＿＿＿＿＿＿
③活動内容 ＿＿＿＿＿＿＿＿　④活動時間 ＿＿＿＿時間／月
⑤報酬・給与 ＿＿＿＿＿＿万円／年　⑥ロイヤリティ＿＿＿＿＿万円／年
⑦原稿・講演料等＿＿＿＿＿＿万円／年　⑧奨学寄附金 ＿＿＿＿＿＿万円／年
⑨公開・未公開の株式、出資金、ストックオプション、受益権等の保有の有無
有／無　（有の場合、その種類と数量等を記載願います）
有の場合 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿
⑩その他産学官連携活動（実施許諾、権利譲渡、技術研修、委員等の委嘱等）に関わる活動を行っている場合は具体的に記載して下さい。

注１：申告日より起算して、１年間の活動・報酬について記載する。
注２：２に該当する場合は、当研究科内の共同研究者全員について申告すること。

申告日　平成　　年　　月　　日
所属教室、診療科等
職名・連絡先内線
申告者氏名（自署に限る）

(2010.04)

照会事項7　別添

一次登録

医療機関	
担当医	
一次登録日	

生年月日	
性別	
被験者識別コード	
投与開始予定日	
同意取得年月日	
身長	
体重	

選択基準の確認

☐ 1) 組織学的に腺癌であることが確認された初発胃癌症例
☐ 2) 画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認されている。
☐ 3) 前化学療法について以下のいずれかに該当する。
・前化学療法を受けていない。
・前化学療法の期間が2ヵ月未満であり、治療開始後に明らかな腫瘍の増悪や重篤な有害事象を認めていない。
☐ 4) 登録前14日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例

＜検査日＞		
白血球数		≧3,000 /mm^3, ＜12,000 /mm^3
Hb値		≧8.0 g/dl
血小板数		≧100,000 /mm^3
AST(GOT)		≦100 IU/l
ALT(GPT)		≦100 IU/l
T.Bil		≦1.5 mg/dl
Cre		≦施設基準値

☐ 5) Performance Status (ECOG scale):0～1の症例

PS		0／1

☐ 6) 3ヶ月以上の生存が期待される症例
☐ 7) 年齢:20歳以上75歳未満の症例
☐ 8) 経口摂取可能な症例
☐ 9) 患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準の確認

☐ 1) 卵巣以外の遠隔(所属リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など)への転移を有する症例
☐ 2) S-1、シスプラチンまたはパクリタキセルの投与禁忌である症例
☐ 3) 明らかな感染、炎症を有する症例(38.0℃以上の発熱を認める症例など)
☐ 4) 重篤な心疾患または、その既往歴を有する症例
☐ 5) 重篤な合併症(腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病腎不全、肝硬変など)を有する症例
☐ 6) 多量の(症状緩和のためのドレナージを必要とする)腹水貯留症例
☐ 7) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例
☐ 8) 下痢(1日4回以上または水様便)のある症例
☐ 9) 抗精神薬で治療中または治療を要すると思われる精神障害を有する症例
☐ 10) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例
☐ 11) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性(意思)のある女性
☐ 12) その他、試験責任(分担)医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

一次登録

前化学療法　　有／無
　薬剤名
　投与期間
　最終投与日
　最良総合効果　　CR／PR／SD／PD／NE／測定可能病変なし

主な組織型　　pap／tub／por／sig／muc
肉眼型　　0型／1型／2型／3型／4型／5型

測定可能病変　　有／無
　臓器　　所属リンパ節（短径15mm以上）／卵巣（長径10mm以上）

標的病変1		径	(mm)
標的病変2		径	(mm)
標的病変3		径	(mm)
標的病変4		径	(mm)
標的病変5		径	(mm)
全標的病変の径の和		計	(mm)

腫瘍マーカー
　CEA
　CA19-9
　CA125
　CA72-4

心電図所見　　異常なし／異常あり（　　）

画像診断
CT所見
- □ 腹膜表面の結節
- □ 大網の濃度上昇
- □ 壁側腹膜の肥厚
- □ （造影効果を伴う）腸管壁の肥厚
- □ 腹水貯留　（□骨盤腔内　□骨盤腔を越える）
- □ 水腎症
- □ 上記の所見なし

注腸所見
- □ 大腸の壁硬化または拡張不良
- □ 大腸の狭窄　（食事制限または外科的処置が必要となる）
- □ 上記の所見なし

腹膜播種の診断
- ○ 確診　　→審査腹腔鏡後，二次登録
- ○ 疑診　　→二次登録に進む

二次登録

二次登録日 ←腹膜播種が確定した時点で登録

播種の診断方法 画像診断／審査腹腔鏡／開腹手術
規約第12版分類 P1／P2／P3／P2-3（画像診断による）

細胞診検体 腹水／腹腔洗浄液
細胞診結果 class1／2／3／4／5
CY CY0／CY1

審査腹腔鏡（または開腹）所見

播種の分布
- □ 壁側腹膜（上腹部）
- □ 壁側腹膜（中腹部）
- □ 壁側腹膜（下腹部）
- □ 大網
- □ 腸間膜
- □ 腸管壁

播種の最大径
- ○ 5mm未満
- ○ 10mm未満
- ○ 10mm以上
- ○ 浸潤型

治療経過A

投与コース		
投与開始日		
開始の遅延		無／有（　日）
遅延の理由		

前コースS-1服薬状況

減量		無／有（　mg x　日間）
休薬		無／有（　日間）
減量・休薬の理由		
コンプライアンス		＜50%／50-74%／75-99%／100%

前コースPTX投与状況

PTX iv 減量		無／有（　mg）
PTX iv スキップ		無／有
PTX iv 延期		無／有（　日）
その理由		
PTX ip 減量		無／有（　mg）
PTX ip スキップ		無／有
PTX ip 延期		無／有（　日）
その理由		

前コース中の支持療法

GCSF		無／有

臨床検査	前コース	因果関係	投与直前	
白血球数				≧3,000 /mm^3, ＜12,000 /mm^3
好中球数				
赤血球数				
ヘモグロビン				
血小板数				≧75,000 /mm^3
ALB				
AST(GOT)				
ALT(GPT)				
ALP				
T.Bil				
Na				
K				
Ca				
Cre				＜施設基準値上限 x1.2
尿蛋白				
尿糖				
その他（　）				
自他覚症状				
悪心				
嘔吐				
下痢				
食欲不振				
疲労				
皮疹				
色素沈着				≦Grade1
手足症候群				
口内炎				
感覚性神経障害				
脱毛				
発熱				
発熱性好中球減少				
その他（　）				

治療経過B

投与コース		
投与開始日		
開始の延期		無／有（　日）
延期の理由		

前コースS-1服薬状況

減量		無／有（　mg x　日間）
休薬		無／有（　日間）
減量・休薬の理由		
コンプライアンス		＜50%／50-74%／75-99%／100%

前コースCDDP投与状況

CDDP減量		
CDDPスキップ		
CDDP延期		無／有（　日）
その理由		

前コース中の支持療法

GCSF		無／有

臨床検査	前コース	因果関係	投与直前	
白血球数				≧3,000 /mm^3, ＜12,000 /mm^3
好中球数				
赤血球数				
ヘモグロビン				
血小板数				≧75,000 /mm^3
ALB				
AST(GOT)				
ALT(GPT)				
ALP				
T.Bil				
Na				
K				
Ca				
Cre				＜施設基準値上限 x1.2
尿蛋白				
尿糖				
その他（　）				
自他覚症状				
悪心				
嘔吐				
下痢				
食欲不振				
疲労				
皮疹				
色素沈着				≦Grade1
手足症候群				
口内炎				
感覚性神経障害				
脱毛				
発熱				
発熱性好中球減少				
その他（　）				

治療終了

報告日 ←プロトコール治療終了または試験終了時に報告
報告理由 プロトコール治療終了／試験終了

プロトコール治療終了日
実施コース数
中止理由 腫瘍増悪／有害事象／患者希望／手術／その他（　　）

治療効果判定（RECIST v1.1）
最良総合効果 CR／PR／SD／PD／NE／測定可能病変なし

		ベースライン		検査日	
標的病変1	（入力済み）	径 （入力済み）(mm)		径	(mm)
標的病変2		径	(mm)	径	(mm)
標的病変3		径	(mm)	径	(mm)
標的病変4		径	(mm)	径	(mm)
標的病変5		径	(mm)	径	(mm)
全標的病変の径の和		計	(mm)	計	(mm)

治療前後の比較 (%) 増加／減少

新病変 有／無

腹膜播種の評価
二次審査腹腔鏡 実施／実施せず
腹膜播種の変化 消失／縮小／不変／増悪

腹水（腹腔洗浄）細胞診 実施／実施せず
細胞診結果 + → −／+ →　+／− →　−／− → +

腹水量 評価可能（骨盤腔を越えて貯留）／評価不能
腹水量の変化 消失／減少／不変／増加

治療終了時点の副作用
経過観察が必要な副作用 有／無
副作用の内容
副作用のグレード

最終報告

報告日		←死亡または試験終了時に報告
報告理由		死亡／試験終了
転帰		生存／死亡／消息不明
死亡日		
死因		原病死／他病死／その他（　　）
最終生存確認日		←消息不明の場合
腫瘍増悪の有無		有／無
増悪確認日		
二次治療		有／無
薬剤名		
投与期間		
治療中止日		
最良総合効果		CR／PR／SD／PD／NE／測定可能病変なし
三次治療		有／無
薬剤名		
投与期間		
治療中止日		
最良総合効果		CR／PR／SD／PD／NE／測定可能病変なし

プロトコール治療終了後も経過観察が必要と判断した副作用の経過

予後調査

報告日

転帰　　生存／死亡／消息不明
　死亡日
　死因　　原病死／他病死／その他（　　）
　最終生存確認日　　←消息不明の場合

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

高度医療審査の照会事項（村上構成員）に対する回答（２）

高度医療技術名：
腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成 23 年 5 月 25 日
東京大学医学部附属病院　北山丈二

１．　本試験の研究組織におけるデータセンターは、「UMIN インターネット医学研究データセンター(INDICE)」ということでよろしいか。そうであれば、試験計画書の 22. 研究組織にその旨を記載いただきたい。

本試験の研究組織におけるデータセンターは研究事務局である東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターの中央管理ユニット オペレーション部門です。UMIN インターネット医学研究データセンター(INDICE)は症例登録、割付およびデータ収集を支援しますが、本試験のデータセンターを担当するものではありません。
実施計画書の「22.研究組織 (p.29)」および高度医療申請様式第３号の「１０．試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 (p.27)」に追記しました。

２．　モニタリングについて、「企業及び CRO でのモニター経験者２名が本業務に当たる」と回答いただいたが、モニタリング担当者について、所属、氏名を明記いただきたい。（利益相反が存在しないことを確認するため）

高度医療申請様式第３号の「８．モニタリング体制及び実施方法 (p.26)」にモニタリング担当者の所属と氏名を追記しました。

３．　重大な有害事象の対応手順、特に報告手順について回答いただいたが、申請医療機関（東京大学）の手順だけとなっている。多施設共同で実施される本試験の手順（特に効果安全性評価委員会、研究事務局、データセンター等への情報の流れ）を定め、試験計画書に記載する必要があると考える。対応いただきたい。

「有害事象の報告に関する手順書」を作成しました。別途添付します。

第 24 回高度医療評価会議	資料1－3
平成 23 年 5 月 31 日	

４．　データの集計について、“UMIN インターネット医学研究データセンターのシステムを用いて、参加施設の担当医師が Web 入力することにより行われます”と回答いただいたが、試験計画書には“服薬・投薬状況、自他覚所見、有害事象ならびに臨床検査値異常変動の有無および因果関係、効果・安全性に関するコメント等については、症例報告書に記載する”と記載されている。担当医師が、症例報告書に記載したあと引き続き Web 入力を行うと理解してよろしいか。正しい情報にもとづき試験計画書を訂正していただきたい。また、必要なデータが期限を遵守して提出されるよう、いかなる対応を施されているか教えていただきたい。

データは担当医師により症例報告書に記載され、記載内容が Web 入力されることにより収集されます。実施計画書の「14.1.データの集計（p.25)」に修正を加えました。
データセンターは、治療のスケジュールを症例登録の情報により確認し、データの入力状況を定期的にチェックします。規定された期限内にデータが入力されていない場合には、施設の責任医師に連絡し、入力を依頼します。

５．　本臨床試験終了後のシナリオについて、「治験の実施については、・・・製造販売会社の協力が得られないため、実施は困難の状況です」と回答いただいたが、これは医師主導治験も含むと理解してよろしいか。それとも企業主導治験のことでしょうか。企業主導治験のことであれば、医師主導で治験を実施することについて考えを伺いたい。

前回提出した回答書に「現時点では、治験の実施ならびに製造販売承認申請に当該医薬品の製造販売会社の協力が得られないため、実施は困難な状況です」と記載したのは、企業主導治験についての説明です。
医師主導治験についても同様に、実施は困難と考えます。パクリタキセル腹腔内投与併用療法は、患者の診療を業務とする臨床医が開発してきた治療法であり、本試験の参加医師の中には、医師主導治験の実施に十分な治験の経験のある医師はいません。また、患者の診療と研修医・医学生の教育に追われている状況ですので、医師主導治験の実施に携わる時間的余裕もないのが現状です。

照会事項3　別添

腹膜播種を伴う胃癌に対する
S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／S-1＋シスプラチン併用療法
による第Ⅲ相臨床試験

有害事象の報告に関する手順書

1. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設の研究責任者は研究事務局および研究代表者へ報告する。なお、薬事法に基づく副作用等の厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課　FAX: 03-3508-4364　書式 http:// www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第 255 号 http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html）に基づく重篤な有害事象等の各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、各施設の規定に従って、施設の研究責任者の責任において適切に行う。

2. 報告義務のある有害事象

2.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

1) プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例において、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。

2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性
各薬剤の添付文書に「重大な副作用」として記載されていない非血液毒性。
プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される場合に、急送報告の対象とする。

2.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

2) 予期される Grade 4 の非血液毒性
各薬剤の添付文書に「重大な副作用」として記載されている非血液毒性。

3) 予期されない Grade 2、Grade 3 の有害事象

各薬剤の添付文書に「副作用」として記載されていない有害事象。

4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

5) その他重大な医学的事象

3. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

3.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1) 一次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に報告書を作成し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2) 二次報告

さらに施設研究責任者はより詳しい情報を記述した症例報告を作成し、有害事象発生を知ってから 7 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

3.2. 通常報告

施設研究責任者は報告書を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局および研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

4. 研究代表者および研究事務局の責務

4.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

4.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「2. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。また、30 日以内の死亡、31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および、予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

4.3. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果安全性評価委員会への報告を行った場合、効果安全性評価委員会の審査および勧告の内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

4.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者および研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。

5. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査、検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。