

## 第 12 回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】 2019 年 4 月 5 日（金） 16：00～17：06

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 西病棟 3 階 第 1 会議室

### 【議題 1】

|  |  |          |
|--|--|----------|
| 議題名称   | <新規審査>SP19001<br>研究課題名：シスプラチン不耐進行頭頸部扁平上皮癌に対するカルボプラチン毎週投与併用化学放射線療法の安全性についての検討－第 II 相試験－ |          |
| 研究責任医師   | 医療機関名：新潟大学医歯学総合病院  | 氏名：植木 雄志 |
| 資料受取年月日  | 2019 年 2 月 20 日  |          |
| 出席者(委員)  | 西條, 横山, 長村, 上田, 石上, 鈴木, 小池, 櫻井, 種田, 久保田  |          |
| 結論   | 継続審査   |          |
| 質疑応答内容   |  |          |
| <p>&lt;別紙①：委員・技術専門員意見書総括をもとに質疑進行&gt;</p> <p><u>委員(医学)</u>：COI を確認していただき、問題あれば申し出ください。&lt;申し出なし&gt;</p> <p>最初にこの申請が特定臨床研究に当たるのではないかという意見について。承認されている用量と異なるので特定臨床研究ではないか。</p> <p><u>委員(医学)</u>：用法が違うため、特定臨床研究に該当するのではないか。</p> <p><u>(事務局)</u>：申請者の先生、実施計画の中で現在適用内と記載しているが、適用外に変更が必要になります。</p> <p><u>(申請者)</u>：わかりました。</p> <p><u>指示・提案 3、4、5 について</u></p> <p><u>委員(医学)</u>：3 番が「カルボプラチン投与量の設定根拠が不明瞭」、4 番「本臨床研究では、カルボプラチンの毎週投与が実施される予定だが、毎週投与の有効性あるいは安全性に関する情報を追記すべき」5 番「カルボプラチンの投与量（AUC＝2）の設定根拠を示すこと。」</p> <p><u>(申請者)</u>：背景からの話になるが、頭頸部がんでは抗がん剤か、化学治療と放射線治療を同時に行う化学放射線療法というのが標準治療として普及している。第一選択薬としてシスプラチンが一般的に用いられているが、かなり毒性が強い。色んな論文から見ても特に65歳以上70歳以下での標準治療としての臨床試験の成績を基にエビデンスが構築されており、高齢者及びシスプラチンが適さないような腎機能不良の方には上乗せ効果が確認されないということが問題になっていた。</p> <p>セツキシマブはやはり標準治療に即するような標準の全身状態を兼ね備えた方では上乗せ効果があるが、それ以外の集団では上乗せ効果が明らかになっていないところで、今回腎機能不良の方にも投与の報告があるカルボプラチンの投与を計画したというのが背景である。</p> <p>元々国内でカルボプラチンを 3 回投与する化学放射線療法の報告で 2 年生存率は 74%と比較的良好なもの報告されているが、そもそも化学療法をフルに完遂できた率が 48%と十分とは言えない</p> |  |          |

い結果で、骨髄抑制の出現頻度が高いのが理由とされている。

それに対し他のがん種、子宮頸がんではカルボプラチン毎週投与とシスプラチンの毎週投与を比較したメタアナリシスがあり、それとカルボプラチンの報告のほとんどがAUC=2の毎週投与で完遂率が高いと報告されている。頭頸部がんでは毎週投与のカルボプラチンの報告は少ないが、それでもAUC=2の報告があり、完遂率90%以上と報告されている。

新潟県内では75歳以下の腎機能正常の方でシスプラチンを3週おきに投与している臨床試験を数年前に行っており、先ほどの90%以上の完遂率が得られているというところで、シスプラチンに対応させて毎週投与のカルボプラチンの完遂率を目指すとしてAUC=2という数字を設定した。

委員(医学)：研究計画書5ページ⑤の4行目のところで保険適用されていると書かれているところも訂正が必要ではないか。

委員(医学)：用法用量が保険適用外であることを明記しておいた方がよい。

(申請者)：本当の意味での添付文書上に全く即した抗がん剤の使用は、それがすべて保険診療外で行われているということはちょっと考えられないと判断し、今回こういうような文章で書いたが。

委員(医学)：保険のところは記載せず、適用外使用であるということだけ明記していただければいいのでは。特定臨床研究に当てはまるという記載をされればいいのではないか。

委員(医学)：用法用量としては適用外使用ということを明記することにしていただきたい。

#### 指示・提案1、2について

「本臨床研究はカルボプラチン併用の安全性を検証する試験だが、同意説明文書で本試験の目的と、参加することによる患者さんご自身へのメリットとデメリット、他の治療法を選択した場合との違いをもう少し詳しく記載していただきたい。」

2番も同様で、「放射線併用の有無によらずカルボプラチン低用量毎週投与した際の安全性について過去のデータ・文献などを引用の上、同意説明文書の予想される不利益の項にわかりやすく追記してほしい。」

(申請者)：同意説明文書のページの2の1.6「研究の目的と意義」というところを修正加筆した。シスプラチンにCCRT化学放射線治療に適さないというような患者さんを対象とした試験であるので、現在これを使ったらいいというエビデンスが無いというのが大きな臨床上の問題点であり、そこに安全に使える薬の候補としてカルボプラチンというお薬があるという大前提について述べた。

デメリットに関しては、同意説明文書のページの6の予想される不利益というところで、4.2からページの7にかけてカルボプラチンのこれまでの添付文書上の副作用、有害事象や先ほど述べてように海外の報告されている有害事象について表にして表記した。

#### 指示・提案9、10、11について

9番「P5、4.臨床研究の内容の項のCCRT完遂率、P11、7.有効性の評価の項のCRT完遂率、またP7、3-2では原発巣への総線量は66-70Gyとする。許容治療期間(照射開始日から終了日までの日数)は60日以下とするとなっている。完遂率の定義を整理すること。」10番「研究計画書4.(1)1.評価項目と、7.(1)1.主要評価項目で、臨床研究中に測定される主要評価項目及び副次評価項目に関する説明の定義が異なっている。整合させること。」11番「この研究が、カルボプラチンの毎週投与(最大

7週間)と放射線治療を併用した際に、治療(放射線治療とカルボプラチン投与)の完遂率と治療終了後12週の腫瘍縮小評価の検討を行う研究であることを、普段患者さんに説明されるような表現にて記載整備すること。」

(申請者): 研究計画書のページ6の4.臨床研究の内容の(1)臨床研究中に測定される主要評価項目及び副次評価項目に関する説明の第1にCCRT完遂率を定義しており、「3日以上放射線治療の中断、もしくは放射線治療開始から60日を超える放射線治療の遅延がなく」これは頭頸部がんでは35回の放射線治療が行われ、1日1回週5回の割合で最大35回は順調にいても7週間の治療になることを踏まえた数字である。放射線治療の遅延がなく、毎週投与で最大で7回行われる予定だが、放射線治療中にカルボプラチンの投与量減量を許容した5回以上の投与をCCRT完遂率と定義している。それに対応させてページ12の7.有効性の評価の(1)有効性評価指標の特定の1.主要評価項目:CCRT完遂率の定義も同様に修正した。

委員(医学): 3日以上中断しないが60日を超えないとは、 $7 \times 7 = 49$ 日で終わるところを50日以上かかる場合3日以上中断したことになるのでは。

(申請者): 連続した3日以上中断ということである。1日のブレイクはスキップであっても許容する。言葉が足りていなかった。

委員(医学): 連続した3日以上放射線治療の中断と追記するように。

#### 指示・提案16について

「同意説明文書の治療期間の延期に関するただし書き以下については、どのような場合に延期が想定されるのか、例示的な説明があった方が理解し易いと思われる。」

(申請者): 同意説明文書1.8ページ4の参加期間で、通常どおりの治療で治療開始前が4週間、治療期間が7~8週間、評価に12週間かかりますので、24週間になるが、主にCCRTの治療期間が変動する可能性があり、括弧内の部分を追記した。

#### 指示・提案20について

同意説明文書「1.6 対象患者のうち、シスプラチンの使用が適しない高齢の方や腎機能が良好ではない方を選んで本研究を行うことを明確に説明したほうが良いのではないか。※5において、「本研究の参加者の皆さんが該当するような高齢の方、腎機能が良くない方」と明確に記載されているので、ここで明示しても特に問題ないのではないか。」

(申請者): 同意説明文書のページ2から3にかけて「1.6 研究の目的と意義」の下段のページ3に、参加される方がどういう理由で参加されるかを明示するよう修正した。

#### 指示・提案21について

同意説明文書「5他の治療法について、手術方法、化学放射線同時併用療法との比較の説明は一般商品の比較表現のようである。一つの治療法なので、それぞれの治療成績等を加味した比較表現は出来ないか。」

(申請者): 同意説明文書のページの7、「5他の治療法について」を追記、修正した。

#### 指示・提案 25 について

同意説明文書「患者さんの故意または重大な過失の場合を記載していることとのバランスを考慮すると、13 合併症の場合の補償のほか、過失の場合の損害賠償についても記載すべきでは。」

(申請者)：ページ 10 の「13 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に追記した。また中段に「また、医療者側の過失による健康被害が生じた場合は、医師賠償責任保険などにより補償が行われます。」と記載を追加した。

#### 指示・提案 29、30、31 について

「1.1 Weekly Carboplatin の記述について、表紙の記載等と統一し全て日本語にしたほうが良い。また、「意志」は「意思」が適当。最後の一文では「いただける場合には～いただきます」の記載は表現を変えたほうが良いのでは。」

(申請者)：ご指摘のとおり日本語を記載して、指摘箇所の変更を行いました。

#### 指示・提案 41 について

同意説明文書「経済的利益などは」→などは不要ではないか。「同じ病気の患者さんに貢献できる可能性」を利益として示すのは通例か。」

(申請者)：同意説明文書のページ 6、4.1 の「予想される利益」の経済的利益については指摘のとおり削除した。同じ病気の患者さんに貢献できる可能性に関する記載は通例かという指摘は私には答えづらいが、他の我々の科が参加している試験では記載されているものが多かったが、指摘の通り削除した。

委員(医学)：同じ病気の患者さんに貢献できる可能性を書くべきかどうかについて、ご意見はないか。

委員(医学)：書くことは結構あると思うが、倫理審査委員会によって判断が分かれると思う。どちらのケースもあると思うが。

委員(医学)：がんの患者さんでご自身の治療を望んでいらっしゃる方が臨床研究のお話を聞く際に、他のことまで考えて参加できるか疑問がある。説明される先生への気遣いを感じさせるのであれば、そこは外しても文章としては成り立つのでは。

委員(医学)：疾患には依るかとは思いますが、慢性的に経過するような病気であった場合にはそういう記載があってもいいのかなと思うので、ケースバイケースでもいいようにも感じる。

委員(倫理)：私がこちらの指摘をさせていただいたのだが、研究に参加することにより同じ病気の患者さんに貢献できる可能性については自明のことではないかと思い、敢えて記載する必要があるか疑問に思った。他の委員からお話し伺って、がんでは自分のことで精一杯というのは、確かに指摘のとおりかと思う。私として今回は記載が不要だと思う。

委員(医学)：では各委員の意見を参考にして、今回削除するということにしたい。

委員(医学)：改定版 6 ページ 4.1 の「この研究の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。」これも削除すべきでは。

委員(医学)：患者さんへの予想される利益であるので、ここも削除が妥当と考える。

#### 質問 3 番について

【primary endpoint が腫瘍縮小効果ではなく治療の完遂率だが、この試験が positive であった時の次のステップについて示してほしい。】

(申請者)：今回はあくまでも安全性評価の検討であり、primary endpoint は CCRT の完遂率としている。今回研究計画書には明示していないが、完遂率が期待される成績を示せた場合、今まで研究に参加していただいた患者さんは基本的には放射線単独治療が行われていた患者さんであり、カルボプラチンの毎週投与がどれほど治療成績に上乗せ効果が得られるかは比較試験を行わないといけないと思うので、今回の試験で完遂率が期待できる成績を示した場合には、同様の対象患者群をランダムに振り分けて、放射線単独治療とカルボプラチン併用治療との第Ⅲ相比較試験を行うことを検討している。

#### 質問 7 番について

【化学療法(カルボプラチン)減量・休薬・次コース開始前の投与の可否について、血液毒性に伴う減量・休薬・中止基準はあるが、放射線療法も併用されるため、「P52 放射線治療の予測される副作用」情報に対する非血液毒性のグレーディングによる減量や休薬基準設定は記載がない。不要か。】

(申請者)：頭頸部がんは肩から上の頸部、口腔内の悪性腫瘍ですので放射線治療の 70Gy というかなり高線量の放射線治療が行われる。いかような他のレジメンでの CCRT でも統計前の化学放射線治療では Grade3 以上の経口摂取不能となる口腔咽頭粘膜炎が 50%以上で発現することが既にわかっている。本研究でも 50%前後の有害事象が起こることが予想される。全国的に見ても、Grade3 の有害事象が起こり治療を中止することは実臨床ではない。逆に経口摂取が難しくなれば、経鼻経管をいれて栄養剤を入れたり、他の栄養ルートで治療を行って、治療が終わって改善したときにまた経口摂取に戻すということをやっている。今回カルボプラチンを使うところで減量によって一番カギとなるのは骨髄抑制と考え、他の報告でもほとんど Grade3 の非血液毒性の報告はないので、減量基準には設定しなかった。

#### 質問 8 番について

【対象者に関して、年齢層ごとの eGFR による選択基準の数値をどのような基準で設定したのか根拠があれば教えてほしい。】

(申請者)：そもそも腎機能不良症例に対する化学療法の基準についてエビデンスはほとんどないので、ここは便宜的に eGFR の基準で慢性腎臓病中等度の指標である eGFR30ml/min 以上の症例を 75 歳以下には適用し、75 歳以上の高齢者ではそれより高い基準である 40 以上と設定した。75 歳以上は腎機能がいわゆる正常の、eGFR60 以上の症例も対象者に含まれるように設定した。

委員(医学)：なかなか 30、40 以上とか科学的にそれを本当に証明するのは難しいと思う。

#### 質問 10 番について

【臨床研究対象者の選択及び除外基準・一般診療の治療薬選択の検討にあたり、セツキシマブあるいはシスプラチン選択はどのように行われるものか。セツキシマブ治療を推奨する集団は除外基準の項目の一つになるのかどうかお伺いしたい。】

(申請者)：頭頸部癌の化学放射線治療は標準治療としてシスプラチンを用いるか、セツキシマブを用いるか

であるが、2. 臨床研究の背景の(4)の最初の段に記載したように、多施設後ろ向き研究において県内でセツキシマブが実際どのような方に使われているかという報告をしており、ほとんどシスプラチンが使えないような高齢者や腎機能不良例にセツキシマブが使われていたという現状があるが実際治療成績は2年生存率46%で治療死される方も少なからずおり、セツキシマブは本研究の対象となる腎機能不良や高齢の方に上乗せ効果が期待できないレジメンがあると県内の報告で出ているので、セツキシマブが使える人だから本研究に該当しないというわけではなく、本研究の対象となる腎機能が悪い方、高齢の方はそもそもシスプラチン、セツキシマブを併用することによる上乗せ効果が得られていない方なので、それでカルボプラチンを選択することになると思う。

#### 質問 20 番について

【同意書については、説明・同意に要した日時、場所、時間を記載する必要はないか】

(申請者): ご指摘の通り、同意書、同意撤回書ともに患者、医師両方で日時、場所、時間を記載する欄を設けた。

委員(倫理): 同意撤回書の方は特に説明をする時間がかかるわけではないので、日にちは要るが、時間場所までは不要と思う。むしろ同意を取る時に今回の内容を十分に説明したというのが必要なのでこちらは日時、時間、場所があった方が良いと思う。あと、日時のところで何年何月何日何時～何時までという書き方が二度手間にならないかなと思う。

#### 質問 22 番について

【臨床研究への参加について同意を取得する際の説明文書と理解しているが、前段の説明で「病理検査で・・・以下の条件を満たす方を対象とします。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。」のただしの意味は、研究参加中の中止なのか、除外なのか、どの時点のことを指しているのか((P 2 の 1.5 の説明との関連で)】

(申請者): ご指摘の通り、この記載は治療中の変更中止の記載ですので、参加にあたっての説明文書からは削除した。

#### 総評について

委員(医学): 当研究について、やることに意義があり問題ないだろうというご意見がほとんどでした。私が選んだ指示提案、質問は以上だが、追加で委員の先生から発言あればお願いしたい。＜意見なし＞ないので、この後、申請者には退出いただき、委員のみで審査結果について審議する。

委員(医学): 審議に入ります。この臨床研究について実施には問題ないという意見であり、追加の修正指示が出たので、継続審査という形になりますが、文字の追加、削除ですので、簡便審査でよろしいか。

委員(医学): 同意書のなかに時間と場所という指摘があったが、多施設共同研究で、新潟以外の施設で行う際には、例えば担当というか苦情問合せ先はその施設に変わっていくという認識でいいか。今回3施設分の同意書と同意説明文書ができた際も、場所は必要か。

委員(倫理): 私が質問させていただいた主旨は、法的な紛争になる場合は大体同意のところ争点になる。患者はたくさんの説明を受けたことになっているが、ただ紙を見せられただけで、署名してくれと

言われただけだというような主張が出てくることがあるので、日にちはもちろん、これだけのボリュームがあるものを説明するのに十分な時間がかけられていて、場所がどこか忘れてしまったなどの主張が出てきて、説明した場所が確認できないとか、きちんとした説明があり同意されたのが問題視されることがあるので、施設というよりは、施設の中のどの部屋とかがあると証明になるのかなという指摘をさせていただいた。あんまり面倒であればどうかなと思うのですが、委員の皆様のご意見を聞かせていただきたい。

委員(医学)：現状、企業治験の同意書テンプレートでは特段記載はしていない。特定臨床研究で追記が必要だと、負担になる可能性を少し危惧する。

委員(倫理)：記載することで逆に煩雑になるのであれば通常のテンプレート通りでいいと思うが、そういうリスクがあるということをご理解いただきたい。

委員(医学)：確かに治験の場合は場所を普通は書かないことが多い。時間は何時から何時までと書く場合がある。

委員(医学)：記録の中で、同意説明文書以外の詳細を書くようにはしているが、確かに説明を行った場所については書いたことはなかった。一方、今治験を行っている医師にも記録を求めた場合、厳格に記載を忘れないよう重々説明する必要があると思う。

委員(医学)：ほかの同意書と整合性も考えて、一応場所は追記しないことでどうか。

(事務局)：審議の中では場所を記載する指示であったが、取り下げるとお伝えする。

委員(医学)：診療録には記載するのであれば、必ずしも同意書に書かなくて良いのでは。

委員(倫理)：紛争になるケースは大体カルテにも書き漏らしていることがあり、問題になってしまうことがある。あつたら安全だと思うが、なくても法的に問題はなく、紛争になった時の予防策という意味しかありませんのでなくてもいいかなとは思いますが。

委員(医学)：色々なやり方があると思うが、同意の撤回の手続きを医師がどの程度診療で説明できるかというバランスだと思うが、同意の撤回は非常に大きなプレッシャーがかかるので、撤回のやりやすさを尊重して、例えばコーディネーターとか病棟のスタッフあるいは郵送でもいいという手続きもある。その点場所とかではなく、いつ表明したということだけにして、医師の記載欄があれば医師が受領して確認したという確認のサインにしている。ただ、それだとほんとに誰かが騙って行ってしまうという議論もあり、施設とか委員会で検討し詰めていくところがあるかと思う。

委員(医学)：同意書、同意撤回書ふくめて、場所は記載しないとこの委員会で決めていきたいと思う。それでは継続審査、簡便審査については簡便審査でよろしいか。委員会としては簡便審査にしたいと思う。以上でこの審査を終了する。

## 【議題 2】

|         |   |          |
|---------|---|----------|
| 議題名称    | <変更審査>SP18004<br>研究課題名：Sensitizing EGFR uncommon mutation 陽性未治療非扁平上皮非小細胞肺癌に対する Afatinib と Chemotherapy を比較する第 III 相試験 |          |
| 研究責任医師  | 医療機関名：新潟県立がんセンタ<br>一新潟病院  | 氏名：田中 洋史 |
| 資料受取年月日 | 2019年4月1日   |          |

|   |    |
|---|----|
| 結論  | 承認 |
| 質疑応答内容  |    |
| <p>(事務局)：人事関連の情報変更に伴う記載の変更、電話番号やメールアドレスの変更、あとは誤記の修正を一部行っている。</p> <p>(委員長)：変更に関して承認でよろしいか。＜意見なし＞</p> |    |

### 【議題 3】

|   |   |         |
|---|---|---------|
| 議題名称  | <変更審査>SP18013<br>研究課題名：冠動脈疾患合併骨粗鬆症症例に対するデノスマブ群とアレンドロン酸群の冠動脈石灰化スコアに与える影響を評価するための非盲検化群間比較試験 |         |
| 研究責任医師  | 医療機関名：新潟大学医歯学総合病院   | 氏名：南野 徹 |
| 資料受取年月日   | 2019年3月20日  |         |
| 結論  | 承認  |         |
| 質疑応答内容  |   |         |
| <p>(事務局)：支援部門がチェックしたところスケジュールに関する記載箇所不整合があり、スケジュール表の確認の事項の追加、検査項目の過不足を削除追加している。</p> <p>(委員長)：承認でよろしいか。＜意見なし＞審査は以上で終了。</p> |   |         |

### 【議題 4】

|   |      |
|---|------|
| 議題名称  | 事務連絡 |
| 質疑応答内容  |      |
| <p>以下事務局より報告した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 継続審査となっている研究の進捗について</li> <li>● CRB 協議会の報告</li> <li>● 厚労省 HP の更新(Q&amp;A その 6) について</li> <li>● 前回研修の成果物について</li> <li>● 次回以降のスケジュール</li> </ul> |      |

以上



委員・技術専門員 意見書総括

|   |
|---|
| 事務局管理番号：SP19001   |
| 研究課題名：シスプラチン不耐頭頸部扁平上皮癌に対するカルボプラチン毎週投与併用化学放射線療法の安全性についての検討—第II相試験— |

| 指示・提案 |                                   |   | 研究者回答   |
|-------|-----------------------------------|---|---|
| 1     | 同意説明文書                            | 本臨床研究はカルボプラチン併用の安全性を検証する試験ですが、対象となる患者さんはより高い治療効果を期待していると思います。同意説明文書で本試験の目的と、参加することによる患者さんご自身へのメリットとデメリット、他の治療法を選択した場合との違いをもう少し詳しく記載していただければと思います。   | 医学専門家<br>同意説明文書1.6を修正、追記しました。   |
| 2     | 研究計画書<br>同意説明文書                   | 放射線併用の有無によらずカルボプラチン低用量毎週投与した際の安全性について過去のデータ・文献などを引用の上説明してください。またその内容については、同意説明文書の予想される不利益の項にわかりやすく追記してください。   | 医学専門家<br>・研究計画書2.(4), 2.(5)④, 12.(1)2に追記しました。<br>・同意説明文書4.2に追記しました。   |
| 3     | 研究計画書<br>P6                       | カルボプラチン投与量の設定根拠は不明瞭です。記載をお願いします。<br>J Clin Oncol. 2018 May 1;36(13):1275-1283はAUC2で、<br>Oncology. 1999; 56(1):36-42dでは100mg/m <sup>2</sup> weeklyに投与している。   | 医学専門家<br>2.(5)④に「投与用量の設定根拠」として記載を追加しました。  |
| 4     | 研究計画書                             | カルボプラチンの添付文書には毎週投与の用法は記載されていません。そのため、本臨床研究は特定臨床研究に該当すると考えます。本臨床研究では、カルボプラチンの毎週投与が実施される予定ですが、毎週投与の有効性あるいは安全性に関する情報が記載されていません。追記をお願いいたします。(研究計画書 p.15 2. 予想される利益では「低用量毎週投与(1例)」の記載がありますが、詳細は記載されておらず、文献リストとの紐づけもなされていません) | 医学専門家<br>研究計画書 12.(2)の表、記載を修正しました。  |
| 5     | 研究計画書<br>P6 2-1.                  | 本研究には第 I 相試験がありませんのでカルボプラチンの至適投与量がわかりません。カルボプラチンの投与量 (AUC = 2) の設定根拠をお示し下さい。  | 医学専門家<br>2.(5)④に「投与用量の設定根拠」として記載を追加しました。  |
| 6     | 同意説明文書<br>P5 4.1                  | 予想される利益の項に、「本研究において用いられる薬剤はいずれも保険診療範囲内で使われるもの」とありますが、Weeklyカルボプラチンは、様々な癌腫の実臨床で数多く使用されていますが、厳密には用法・用量が適応外使用にあたりますので、その説明の追加をお願いします。  | 医学専門家<br>追記しました。  |
| 7     | 同意説明文書<br>P2 1.6                  | 1.6研究の目的と意義<br>・カルボプラチンを選択する理由(高齢者、腎機能低下)はありますが、カルボプラチンは現在承認されている用法用量は添付文書では1日1回投与300mg~400mg/m <sup>2</sup> であり、weeklyで最大7回投与とした理由(期待)について記載整備を検討してください。   | 医学専門家<br>1.6を修正、追記しました。   |
| 8     | 同意説明文書<br>P2 1.6                  | 現在わかっている化学放射線治療 (シスプラチンあるいはカルボプラチン)の奏効率をお示しください。  | 医学専門家<br>1.6を修正、追記しました。   |
| 9     | 研究計画書<br>P5、P11、P7                | P5、4.臨床研究の内容の項のCCRT完遂率とP11、7.有効性の評価の項のCRT完遂率の定義が異なります。また、P7の3-2では原発巣への総線量は66-70Gyとする。許容治療期間(照射開始日から終了日までの日数)は60日以下とする。となっておりますので完遂率の定義の整理をお願いします。   | 医学専門家<br>p5,p7,p11を修正しました。<br>CCRT完遂率：3日以上放射線治療の中断、もしくは放射線治療開始から60日を超える放射線治療の遅延がなく、かつカルボプラチンの投与が放射線療法中に5回以上行われた割合。カルボプラチンの投与量減量は許容する。 |
| 10    | 研究計画書<br>P5、P11                   | 研究計画書 4.(1)1.評価項目と、7.(1)1.主要評価項目で、CCRT完遂率の定義が異なります。恐らく前者が誤記と考えられますが、整合させてください。  | 医学専門家<br>同上   |
| 11    | 同意説明文書<br>P2 1.6                  | この研究は、カルボプラチンの毎週投与(最大7週間)と放射線治療を併用した際に、治療(放射線治療とカルボプラチン投与)の完遂率と治療終了後12週の腫瘍縮小評価の検討を行う研究であることを、普段患者さんに説明されるような表現にて記載整備をお願いいたします。  | 医学専門家<br>1.6に記載追加しました。  |
| 12    | 研究計画書<br>P2 1.(3)                 | 照射併用の臨床試験であり、放射線治療科医師を分担者に加えるのはいかがでしょうか。  | 医学専門家<br>検討いたします。   |
| 13    | 研究計画書<br>P9 5.(1)<br>同意説明文書<br>P4 | 研究計画書 5.(1)選択基準 説明文書 p.4も同様：<br>通常、選択基準は全て満たす者を対象とするように読みます。③と④は、同時には成り立ちませんので、「③または④」のように読みとれるように修正してはいかがでしょうか。また、⑤ PSは、どの基準を用いるか追記してはいかがでしょうか。  | 医学専門家<br>修正しました。  |
| 14    | 研究計画書<br>P10 6. 2-1.              | 2-1 嘔気嘔吐に対する対象療法<br>カルボプラチン投与前にデキサメタゾンと共にセロトニン拮抗薬を投与することを勧めます。  | 医学専門家<br>追記しました。  |

|    |                             |  |             |                            |
|----|-----------------------------|--|-------------|----------------------------|
| 15 | 同意説明文書<br>P5 4              | 4 予測される利益と不利益<br>・「化学放射線同時併用療法」であり、放射線治療に伴う副作用の情報も記載整備をお願いします。   | 医学専門家       | カルボプラチンの副作用（表2）の下部に記載済です。  |
| 16 | 同意説明文書<br>P3 1.8            | 説明の「・・。ただし、治療期間の延期があった場合には参加期間も延期します。」のただし書き以下については、どのような場合に延期が想定されるのか？ 例示的な説明があった方が理解し易いと思います。  | 一般の立場       | 追記しました。                    |
| 17 | 同意説明文書<br>P3 1.8            | 1.8ご協力をお願いする期間と研究全体の期間<br>・この研究の予定症例数(30例)も記載整備をお願いします。  | 医学専門家       | 追記しました。                    |
| 18 | 同意説明文書<br>P3 2              | 2 研究を実施する医療機関と医師について<br>・多施設共同研究であり、其々の研究責任医師と研究分担医師が記載されています。研究分担医師に変更がある場合も新たな同意説明文書作成が必要となりますので、研究責任医師の氏名のみで、よろしいのではないかと思います。   | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 19 | 同意説明文書<br>P4 3              | 3研究対象となった理由 3.1対象となる患者さん<br>・私はなぜカルボプラチンを選択され「化学放射線同時併用療法」なのかを、セツキシマブやシスプラチン治療薬の選択理由などを分かりやすく記載整備をお願いします。  | 医学専門家       | 1.6、3.1に記載を追記しました。         |
| 20 | 同意説明文書<br>P2 1.6            | 1.6 頭頸部がんの患者さんのうち、シスプラチンの使用が適しない高齢の方や腎機能が良好ではない（不良？）方を選んで本研究を行うことを明確に説明したほうが良いのではないかと。※5において、「本研究の参加者の皆さんが該当するような高齢の方、腎機能が良くない方」と明確に記載されているので、ここで明示しても特に問題ないのではないかと。<br>「使いにくいような患者さん」→「使いにくい患者さん」 | 生命倫理・法律の専門家 | 1.6の記載を追加しました。             |
| 21 | 同意説明文書<br>P7 5              | 5 他の治療法について、P7上段（放射線単独療法）<br>「手術方法、化学放射線同時併用療法と比較すると副作用は軽度ですが、頭頸部進行癌における治療効果は上記に比べると見劣りするとされています。」<br>という説明は一般商品の比較表現みたいですが、一つの治療法なので、それぞれの治療成績等を加味した比較表現は出来ないのでしょうか。                              | 一般の立場       | 追記しました。                    |
| 22 | 研究計画書                       | 薬剤投与の副作用である口腔内症状も頻発するので、歯科関係者との連携による症状軽減策も検討いただきたい。  | 医学専門家       | 研究計画書6.（1）-2-3.に記載を追加しました。 |
| 23 | 同意説明文書<br>P9 13             | 抗がん剤は医薬品等副作用被害救済制度の対象外です。  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 24 | 研究計画書P17<br>同意説明文書<br>P9 13 | 医薬品副作用制度について、本研究は抗がん剤のカルボプラチンを用いる研究ですので基本この制度を利用することはできません。  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 25 | 同意説明文書<br>P9 13             | 13 合併症の場合の補償のほか、過失の場合の損害賠償についても一応記載すべきと思われる。※患者さんの故意または重大な過失の場合を記載していることとのバランス。  | 生命倫理・法律の専門家 | 追記しました。                    |
| 26 | 同意説明文書<br>P8 8              | 8 個人情報の保護：厚生労働省が閲覧する可能性について追記されてはいかがでしょうか。   | 医学専門家       | 追記しました。                    |
| 27 | 研究計画書<br>P3 3行目以降           | 高容量は高用量の誤字ですので要訂正です。   | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 28 | 同意説明文書<br>P1                | 1.3及び1.4インフォームドアセント、代諾者を必要とする場合の理由<br>・どちらも当該研究の対象者には該当しないのですが、「この研究では未成年の患者さんを対象に含まれません。」→は 等はいかがでしょうか。   | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 29 | 同意説明文書<br>P1 1.1            | 1.1 Weekly Carboplatin となっているが、表紙の記載等と統一して全て日本語にしたほうが良い。また、「意志」となっているが、「意思」が適当である（このほかにも何度か「意志」があるが、同じく変更すべきと考える。）。最後の一文では「いただける場合には～いただきます」となっているが、表現を変えたほうが良いのではないかと。                            | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。                    |
| 30 | 同意説明文書<br>P1                | Weekly～は日本語でお願いします。  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 31 | 同意説明文書<br>P1 1.1、1.2        | 意志 → 意思（複数個所）  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 32 | 同意説明文書<br>P1 1.1、1.2        | 意志→意思  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 33 | 研究計画書<br>P5 3               | 安全性を検証する→検証はできないので検討するなどに変更してください。（同意説明文書も同様）  | 医学専門家       | 修正しました。                    |
| 34 | 研究計画書<br>P6 2-2             | ①3000mm <sup>3</sup> →3000/mm <sup>3</sup> 他も同様です。   | 医学専門家       | 修正しました。                    |

|     |                                     |   |             |   |
|-----|-------------------------------------|---|-------------|---|
| 35  | 研究計画書<br>P11 2-2                    | G-CSM→G-CSF?  | 医学専門家       | 修正しました。   |
| 36  | 研究計画書<br>P15 12.(1)2.<br>P15 13.(2) | ・表はどの試験のものか説明を入れてください。<br>・定められた→定められた  | 医学専門家       | ・12.(1)2.の文章内に、Hamauchiらの論文からの引用であることを記載しました。<br>・修正しました。   |
| 37  | 同意説明文書<br>P 1 1.2                   | 1.2 「撤回した場合は」→「研究への参加を取りやめた場合は」といったように表現を揃えたほうが良いのではないか。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 38  | 同意説明文書<br>P 1 1.3、1.4               | ・1.3カッコ内の表現が「未成年の」に対応していないように思われる。「患者さんを対象に含まれません」→助詞を変更したほうが良い。<br>・1.4 1.3に同じ。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 39  | 同意説明文書<br>P 2~3 1.7                 | ・1.7 「終了後には以下の患者さんの観察・・・」→「終了後において、以下の①から④の項目で示したとおり、患者さんの観察・・・」<br>・表 1 放射線治療の項目で合計の合の字を改行したほうが良い。   | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 40  | 同意説明文書<br>P 4 3                     | 3 「研究の対象となった理由」→他に適切な表現はないか。<br>3.1 ●研究に参加していただける方の主な条件内の腎機能データについては、その数値が医学的にみてどのような意味であるのかを示したほうが良いのではないか。  | 生命倫理・法律の専門家 | ・「研究への参加を検討されるにあたって」と修正しました。<br>・3.1に追記しました。  |
| 41  | 同意説明文書<br>P 5 4.1                   | 4.1 「経済的利益などは」→などは不要ではないか。「同じ病気の患者さんに貢献できる可能性」を利益として示すのは通例でしょうか。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 42  | 同意説明文書<br>P 7 5 表3                  | 表 3 主な副作用中「インヒュージョン・リアクション」→「インヒュージョン・リアクション（輸注反応）」とした方がわかりやすく、表現も統一的になるのではないか（他の副作用例はすべて日本語であるため）。   | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 43  | 同意説明文書<br>P 8 8                     | 8 「勝手に二次利用」→「あなたに無断で二次利用」とすべきではないか。<br>最後の一文で「皆さまの」後にスペースが開いている。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 44  | 同意説明文書<br>P 8 9                     | 「当該研究の結果の最終の公表について報告された日から」→表現を整理したほうが良いと思われる。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。   |
| 質 問 |                                     |   | 研究者回答       |   |
| 1   | 研究計画書<br>P5                         | 臨床研究の内容 研究薬<br>・カルボプラチンのweekly投与は添付文書通りの用法用量ではないように思いました。適応がないようでしたら薬剤費用（経費）は研究者の負担となると思います。  | 医学専門家       | たとえば肺癌でもカルボプラチンの毎週投与は添付文書上記載がありませんが、臨床では行われております。頭頸部癌でも海外・国内のいずれでも毎週投与はエビデンスレベルは高くないものの、報告はされています。適応外使用の臨床研究ですべて薬剤経費を研究者が負担しないといけないのでしょうか？                      |
| 2   | 研究計画書<br>P16 14.                    | 14.臨床研究の実施に係わる金銭の支払い及び補償：<br>本臨床研究で用いられるのは抗がん剤ですので、医薬品副作用救済制度の対象外ではないでしょうか。   | 医学専門家       | 修正しました。   |
| 3   | 研究計画書<br>P11 7. (1) 1.              | 本研究では、primary endpointが腫瘍縮小効果ではなく、治療の完遂率ですが、この試験がpositiveであった時の次のステップについてお示し下さい。  | 医学専門家       | 本研究でCCRT完遂率が期待される成績を示せた場合、同様の患者群を対象として放射線単独治療と比較した第III相試験を計画することを検討しております。  |
| 4   | 研究計画書<br>P 13 9.(2)                 | 研究計画書にはカルボプラチンの毎週投与のデータが記載されておらず、本項ではパクリタキセル・カルボプラチン毎週投与とシスプラチン高用量（容量は誤記でしょうか）のデータが記載されています。80%という仮説はどのように導かれたのでしょうか。                                 | 医学専門家       | 9.(2)に追記しました。   |
| 5   | 研究計画書                               | 通常の3週間に1回の投与に替えて、週1回投与と設定した場合の効果や安全性に関する既報告や根拠があれば教えてください。  | 医学専門家       | 研究計画書2.(4)、2.(5)④に根拠を追記しました。  |
| 6   | 研究計画書                               | カルボプラチン通常量を3週に1回投与するのではなく、低用量を毎週投与することを選択した理由について説明してください。  | 医学専門家       | 研究計画書2.(4)、2.(5)④に根拠を追記しました。  |
| 7   | 研究計画書<br>P6                         | 化学療法(カルボプラチン)減量・休薬<br>・次コース開始前の投与の可否について、血液毒性に伴う減量・休薬・中止基準はありますが、放射線療法も併用されるため、「P5 2 放射線治療の予測される副作用」情報に対する非血液毒性のグレーディングによる減量や休薬基準設定は記載がありません。不要でしょうか。 | 医学専門家       | 頭頸部癌の化学放射線治療ではGrade 3程度の口腔咽頭根膜炎は50%以上で発現するため、経鼻経管栄養・中心静脈栄養などの支持療法を行いながら治療継続するのが一般的です。研究計画書に記載したほかの有害事象も直接的に治療に支障をきたすものではないと考え、放射線治療の予測される副作用に対する休薬基準は設定しませんでした。 |

|    |                      |  |             |  |
|----|----------------------|--|-------------|--|
| 8  | 研究計画書<br>P9～10 5.(1) | 対象者に関して、年齢層ごとのeGFRによる選択基準の数値につきまして、どのような基準で設定したのか根拠があれば教えてください。  | 医学専門家       | 腎機能不良症例に対する化学療法の適用のエビデンスはどの癌種でも乏しく、75歳以下では便宜的に慢性腎臓病中等度の指標であるeGFR30ml/min以上の症例を、75歳以上の高齢者ではそれよりも高い基準を採用しました。  |
| 9  | 研究計画書<br>P9～10 5.(1) | eGFRの算出にはいくつか計算式がありますが本研究ではどの計算式を使用するか明記してください。  | 医学専門家       | p10 5.(1)に追記しました。  |
| 10 | 研究計画書<br>P9 5.       | 臨床研究対象者の選択及び除外基準<br>・一般診療の治療薬選択を検討されるにあたり、セツキシマブあるいはシスプラチン選択はどのように行われるものでしょうか。セツキシマブ治療を推奨する集団は除外基準の項目の一つになるのかどうかお伺いします。  | 医学専門家       | 2(1)～(4)を修正、加筆しましたが、これまでは本研究の対象となるようなシスプラチン不耐頭頸部癌に対してセツキシマブ併用が行われてきましたが、海外の大規模III相試験でも腎機能不良例は対象に含まれておらず、高齢者でのサブグループ解析では生存率の上乗せを認めない結果でした。また、本県のセツキシマブ併用放射線治療症例に対する後ろ向き研究ではそのほとんどが腎機能不良・高齢を理由にシスプラチンを回避してセツキシマブを選択していましたが、治療成績は不良で、放射線治療単独との比較でも有効性は示されませんでした。以上のような経緯から、現在実臨床では「セツキシマブ治療が推奨される集団」は明らかなものがなく、初回放射線治療時の併用レジメンとしてセツキシマブが使用される機会はかなり減っております。 |
| 11 | 研究計画書<br>P10 5.(2)   | (2)除外基準<br>・⑤根治的治療ではない症例とはどのような意味でしょうか。<br>・ステロイド剤又は免疫抑制剤の継続的な全身投与を受けている症例は、除外とされてはいいでしょうか。  | 医学専門家       | 「遠隔転移を有する症例」に修正しました。<br>「ステロイド剤または免疫抑制剤の～」を追記しました。   |
| 12 | 研究計画書<br>P10 5.(2)   | 5.(2) 除外基準：妊娠、授乳等は記載されていますが、避妊についてはいかがでしょうか。   | 医学専門家       | 追記しました。  |
| 13 | 研究計画書<br>P9 4.(5)    | 評価スケジュール表：同意取得が「治療開始2W以内」に規定されていません。評価前の実施ではないでしょうか。また、身体情報の評価時期が、p.8 2-2の記載と一致していないようです。  | 医学専門家       | 修正しました。  |
| 14 | 研究計画書<br>P10 6.(1) 1 | 他の治験薬あるいは臨床研究にて用いられる薬剤等の禁止は規定されなくてよろしいでしょうか。   | 医学専門家       | 追記しました。  |
| 15 | 研究計画書<br>P12 8.(2)   | 安全性を検証するための試験と思いますが、効果判定に関してはどのように検討されるのでしょうか。対照群はどのように設定するのでしょうか。   | 医学専門家       | 奏効率に関しては比較対象群を設定しておりません。<br>完遂率が期待される結果が得られ、他家の報告と比較して遜色ない結果が得られれば、照射単独治療との比較試験を今後検討したいと考えております。   |
| 16 | 研究計画書<br>P12 8.(2)   | 8.(2)安全性評価指標の特定：4.(5) 2-2 ③ではBUN、アルブミン、CRPが毎週測定されますが、安全性評価指標には含まれていませんが、測定する理由は何でしょうか。   | 医学専門家       | 削除しました。  |
| 17 | 研究計画書<br>P14 9.(8)2. | 有害事象は、8-(1)ではなく、8-(2)に基づく集計ではないでしょうか。  | 医学専門家       | 修正しました。  |
| 18 | 研究計画書<br>P14 10.     | 10.原資料等の閲覧：「監査」が記載されていますが、本臨床研究では計画されているのでしょうか。  | 医学専門家       | 監査は行う予定はありません、修正しました。  |
| 19 | 研究計画書<br>P14 10.     | 原資料の閲覧に監査が書いてありますが、監査は実施しますか？  | 医学専門家       | 同上   |
| 20 | 同意説明文書               | 同意書については、説明・同意に要した日時、場所、時間を記載する必要はないでしょうか（万が一、後に紛争となった場合、患者様から「担当医師から詳細な説明を受け」ていないなどと言われたいないようにするため）。  | 生命倫理・法律の専門家 | 修正しました。  |
| 21 | 同意説明文書<br>P3 1.7     | 説明書3頁 1.7研究の方法（治療スケジュール表）血液検査、画像検査が最低週1回とあり、頻度が高いようですが、他の治療法でも同じような頻度なのでしょうか。研究用として頻度が高くなるのだとしたら、その旨を説明書に加えていただきたい。その場合、検査費用は患者負担となるのでしょうか。                                      | 一般の立場       | 通常診療でも化学放射線療法の場合は入院加療となり、週2回程度の血液検査、週1回程度の胸部レントゲン検査をルーティーンに行っています。本研究のために検査回数が増えているわけではありませんし、すべて保険診療内での負担となります。   |
| 22 | 同意説明文書<br>P4 3.1     | これは臨床研究への参加について同意を取得する際の説明文書と理解しますが、前段の説明で「病理検査で・・・以下の条件を満たす方を対象とします。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。」のただしの意味は、研究参加中の中止なのか、除外なのか、どの時点のことを指しているのですか？（（P 2の1.5の説明との関連で） | 一般の立場       | 削除しました。  |
| 23 | 同意説明文書<br>P8         | 個人情報の保護<br>・(4行目)「将来、・・・血液や尿などの検体を別の研究に利用する可能性や他の研究期間に提供する可能性があります」とあります。情報(データ)の利用以外に、①研究用検体の有無・保管期限②現段階で探索的な目的があることは、読み取れませんでした。検討されているようでしたら明記されますようお願いいたします。                 | 医学専門家       | 検体の2次利用の予定はありません、修正しました。   |

|            |                 |  |             |                                 |
|------------|-----------------|--|-------------|---------------------------------|
| 24         | 同意説明文書<br>P8 8  | 8 個人情報保護：検体の二次利用について記載されています。研究計画書では、二次利用について記載されていますでしょうか。  | 医学専門家       | 同上                              |
| 25         | 同意説明文書<br>P8 8  | 8 個人情報保護の4行目「この研究で得られたデータ及び血液や尿など」とありますが、検査項目に尿は見当たらないのですが、資・試料の二次利用ですが、「研究に参加するが2次利用は拒否」ということは可能なのでしょうか。  | 一般の立場       | 修正しました。                         |
| 26         | 同意説明文書<br>P9 12 | 「研究に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じ」とありますが、「同じ治療」とは本研究のことになるのでしょうか。  | 一般の立場       | 記載を削除しました。                      |
| 27         | 研究計画書           | 本臨床研究はどのような資金によって実施されるのでしょうか。  | 医学専門家       | 新潟大学耳鼻咽喉科のインセンティブ経費を主に使用する予定です。 |
| <b>総 評</b> |                 |  |             |                                 |
| 1          |                 | 【臨床研究の特徴】<br>シスプラチン投与と不適応な症例に対して、カルボプラチンを使用することにより、化学放射線療法が安全に遂行できるか検証する臨床試験である。   | 技術専門員       | ありがとうございます。                     |
| 2          |                 | 【注意すべき点】<br>いわゆるvulnerable な頭頸部がん患者を対象とする試験であるため、重篤な有害事象の発生のリスクがあると考えられるので、慎重な実施が望まれる。   | 技術専門員       | ご指摘ありがとうございます。                  |
| 3          |                 | 【考えられるメリット・デメリット】<br>メリット：シスプラチン投与が出来ない頭頸部がん患者へ、カルボプラチンを用いることにより、放射線治療への上乗せ効果が期待できる。<br>デメリット：有害事象の発生で、化学療法だけでなく、放射線治療の完遂率が低下する可能性がある。                                     | 技術専門員       | ありがとうございます。                     |
| 4          |                 | 【総評】<br>Vulnerableな患者を対象とした臨床試験であり、この研究成果により、次の臨床研究につながる可能性がある。実施するに値する。   | 技術専門員       | ありがとうございます。                     |
| 5          |                 | 腎機能低下等を有する患者に対して、放射線化学療法の忍容性を確認するもので臨床的意義があると考えます。実際の臨床ではカルボプラチンの毎週投与は実施されることもありますが、本研究計画書においては、その有効性および安全性に関する記載がありません。そのため、本臨床試験の適切性については申請資料からは判断することはできず、記載整備が必要と考えます。 | 医学専門家       | ご指摘ありがとうございます。                  |
| 6          |                 | 治療法の安全性を検証する臨床研究であり、実施する価値があると思います。有害事象の発現に十分な注意をはらった上で、研究を実施していただきたいと思います。  | 医学専門家       | ご指摘ありがとうございます。                  |
| 7          |                 | 指摘事項が解決されれば、本研究の実施に大きな問題はありませぬ。  | 医学専門家       | ありがとうございます。                     |
| 8          |                 | 研究が安全に行われることを期待しております。   | 医学専門家       | ありがとうございます。                     |
| 9          |                 | 化学放射線同時併用療法のひとつとして、シスプラチン不耐進行性頭頸部がん患者に対しカルボプラチンの毎週投与により安全性・有効性を検証されることは意義があると思います。   | 医学専門家       | ありがとうございます。                     |
| 10         |                 | 同意説明文書については上記の点の修正が必要であるが、その他は問題なし。  | 生命倫理・法律の専門家 | ありがとうございます。                     |
| 11         |                 | 研究を行うことは差し支えないと思われます。  | 医学専門家       | ありがとうございます。                     |
| 12         |                 | シスプラチン不耐の扁平上皮癌に対するカルボプラチン投与の安全性検討は意義があると考えます。  | 医学専門家       | ありがとうございます。                     |