

第21回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】2020年1月17日（金）15：58～16：58

【開催場所】新潟大学医歯学総合病院内 病棟12階 小会議室

【出欠席】出席委員：西條，横山，長村，上田，石上，鈴木，小池，櫻井，宮坂，種田，久保田
事務局：佐藤，菅井，渡部，貝沼
陪席者：八百板

【成立要件】すべて満たし成立

(1)医学または医療の専門家	(2)法律・生命倫理の専門家	(3)一般の立場の者	(4)5名以上	(5)男女1名以上	(6)同一医療機関の者が半数未満	(7)所属機関に属しない者が2名以上
7名	2名	2名	11名	男8女3	3/11	7名

【議題1】

議題名称 研究課題名	<新規審査>事務局管理番号：SP19006 頭頸部癌への化学放射線治療での口腔咽頭粘膜炎の予防を目的としたフルコナゾール投与に関する臨床試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 放射線治療科 氏名：斎藤 紘丈
研究者側出席者	斎藤 紘丈
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年11月28日
技術専門員氏名	泉 修司
結論	継続審査
質疑応答内容	
<p><u>指示・提案2</u>について</p> <p>委員（医学）：「併用禁忌薬であるトリアゾラムは睡眠導入薬として比較的処方頻度が高いため、具体的な薬剤名を示して注意喚起をするようにしたほうがよいのではないか。」</p> <p>申請者：治療外来初診時、および必ず入院治療となるので入院時の持参薬管理の際に、トリアゾラムが入っていないか確認する。既に耳鼻科病棟の看護師長、耳鼻科の先生方には連絡、相談しており、トリアゾラムは併用禁忌であると繰り返しお伝えする。電子カルテの付箋にも、トリアゾラムを含め禁忌薬剤一覧を載せる。</p> <p><u>指示・提案4</u>について</p> <p>委員（医学）：「研究計画書では、フルコナゾール 200mg 連日内服に関し米国感染症学会ガイドラインによる旨の記載があるが、安全性に関してはメタアナリシスの結果が簡潔に記載されているのみである。」</p>	

予防的内服なので、安全性に関して十分に検討した証拠としても、安全性に関するデータを追記されてはいかがか。」

申請者：有害事象については、過去の文献やケースレポートも検索したが、頻度のデータがなかった。血球減少と肝機能障害については、メタアナリシスとランダム化試験の結果を同意説明文書に載せている。それ以外のショック、アナフィラキシー等に関しては他の薬でも一般的に出る可能性があるので、患者さんの不安を煽らないよう記載していない。

委員 (医学)：研究計画書の方に研究者側は安全性に関して十分調べて把握していた証拠として、自分を守るといふことで記載していただいた方が良いと思う。添付文書は出していただいているので、重大なものだけ抜粋して追記をお願いします。

指示・提案 13 について

委員 (医学)：「フルコナゾールでは血中濃度の上昇を来す可能性が高い併用注意薬が多く、ワルファリン、抗てんかん薬、降圧薬など、日常診療で比較的使用頻度が高い薬剤も含まれている。併用薬によっては血中濃度・効果のモニターが必要と思われる。研究計画書の中で具体的な対応を記載した方がよい。」

申請者：ワルファリンと抗てんかん薬等は記載されているので、ワルファリンについては PT-INR、抗てんかん薬の患者さんについては 1-2 週に 1 回血中濃度を測定すると追記した。それ以外のお薬では医療用麻薬のオキシコンチンやフェンタニルなどがあるが、臨床症状である程度中毒のモニタリングができるので、通常の診療通りの対応でよろしいかと思う。

委員 (医学)：一か月に一回くらいでないといふ保険で認められないのでモニターが必要だと思ふ。適切な時期に(変更しては)。

質問 15 について

委員 (医学)：「カンジダ症の発症後もフルコナゾールを投与継続する計画だが、本剤を中止して他の抗真菌剤を投与するという方法もあるかと思う。本剤投与を継続する理由は。」同じく「予防的内服にも関わらず、CCRT により口腔咽頭カンジダ症が発症した場合もフルコナゾールの投与が継続される理由は。」

申請者：米国感染症学会のガイドラインでは、フルコナゾール抵抗性のカンジダ症はイトラコナゾールを考慮するとの記載がある。ただ、本研究は予防内服であり、イトラコナゾールを予防的に投与した場合肝機能障害の頻度が高くなるとされており、結局抗真菌薬の処方が中止になり、さらにカンジダ症が悪化する懸念がある。迷ったが、あえて今回はフルコナゾールを継続としている。ただイトラコナゾールを内服してもよいと記載を変えてもいいかもしれない。

委員 (医学)：予防的投与はその時点で無効と判断されるので、主治医の判断に任せるといふのも一つの方法である。

委員 (医学)：臨床では、フルコナゾールを投与中に発症した場合、イトリゾールに切り替えることはあるのか。その場合両方同時に処方して特段問題ないのか。

申請者：私の経験では、投与して一度は改善が見えたが結局は増悪して効果がなかった方について、2 週間程度投与して、その後は抗真菌薬なしとした。口腔カンジダ症は命に関わる感染症ではないので、抗

真菌薬を継続するのはあまりないと思う。ただ、患者さんの免疫状態が回復するというのが一番の治療になるので、粘膜の傷が完全に治るまでは続けた方がいいと思う。

委員 (医学)：既存の研究でもフルコナゾールの予防的投与をされているが、その際にはどのような取り扱いをしていたか。

申請者：フルコナゾールを予防投与した臨床試験が一つしかなく、記載があまり十分ではない臨床試験で発症した場合の対応が書かれていない。それでは予防投与を行った場合にカンジダ症の発症は 0%だったとされているが、実際は文献的にフルコナゾール抵抗性の患者が 4%程度発症するとあることから、2 人くらいは発症したかもしれない。

委員 (医学)：予防投与で投与したにも関わらず口腔粘膜炎が発症したということは、治療投与となっており、同じ量を継続するのは抗菌剤投与としては一般的ではないと思う。難治性の場合は増量可能と添付文書にあるので、増量する、あるいは薬剤をイトラコナゾールに変更する、あるいは併用する選択をしないといけな。同じ量でただ続けても、発症してしまっただけが抑えられているという考え方は違うと思う。

委員 (医学)：フルコナゾールを投与中に発症した場合にはフルコナゾールを投与継続するか、あるいは他の抗真菌薬イトラコナゾールに切り替えるかについては主治医の先生の判断に従って決定していただくのがよろしいのではないか。

申請者：では主治医の判断によってフルコナゾールを増量又はイトラコナゾールに切り替えるということに変更したい。

質問 18 について

委員 (医学)：「添付文書ではカンジダ症に対する投与量は通常 50-100 mg であり、RTOG の予防投与の研究では 100 mg、HIV 患者では 200 mg 週 3 回投与となっている。米国感染症学会ガイドラインの推奨最大投与量は治療投与と思うが、今回予防投与で 200mg を選択する根拠は何か」「発症予防を目的とした試験で、フルコナゾールの用量を添付文書上のカンジダ症の治療用量より多い 200 mg とした根拠として AIDS 患者への試験結果が示されているが、今回の対象患者に対する用量設定として適切なのか。同意説明文書の中でも用量を決定した理由の記載が必要かと思う。」

申請者：頭頸部癌で化学放射線治療を行って粘膜がかなり痛んだ状態でどれくらいの量が適切かというのは実は全く臨床的なデータがほとんどない状況ではあるが、HIV 患者を対象とした研究でフルコナゾールの用量を増量させており、奏効率は 100mg のところで 67%、200mg で確か 84% で、大体そのあたりで頭打ちになり、その後 85~90% というところで、アメリカ感染症学会ガイドライン上は 200mg が最大用量なので、そちらを最大限の用量としたい。また、添付文書上では難治性真菌症の場合 400mg まで増量が認められているが、実際私も 200mg まで口腔カンジダ症に出したことがありその際に疑義書が来てしまったので、添付文書上の範囲内の用量が良いと思っている。

委員 (医学)：私は、RTOG の予防投与の研究では 100mg ですし、予防投与で、4、50% は予防投与の必要のない患者さんに投与することになるので、有効かつ、有害事象が一番少ない用量を用いるのがいいと思う。HIV の場合は週 3 回で連日投与ではないので、そのように考えた。

委員 (医学)：発症した場合の 200mg の治療効果が強いということで、検討された結果なのかは思うので、用量設定が適切かというのは判断が難しく、臨床研究をやられる先生方の判断でいいかと思う。

委員（医学）：私も用法用量内の投与であれば確実に効果が出る方が臨床試験としてはいいかと思う。

委員（医学）：400 で投与することを否定しないが、用量が多いところなので十分注意してやっていただきたい。

委員（医学）：その用量で行った臨床研究の得られる結果は重要なものなので、研究計画書の方で各引用している文献の用量の記載をきっちり書いていただいて、そのなかで判断したことがうかがえれば、いいと思う。4 ページの下の方で文献を引用しているが、用量が全て書いてあるわけではないので、今回回答していただいたことを示していただけて、十分考慮した証拠としては。

委員（医学）：一応 200 で実施ということはよろしいか。

質問、指示・提案 22 について

委員（医学）：「2W と 7W の間が「～」と記載されています。2 週と 7 週の間臨床研究の観察は無いという意味か。」「観察期間の 2 週と 7 週の間「～」の意味するところは何か。」

申請者：2 週から 7 週の間も評価観察を行っている。波線で省略しているが、具体的には主要評価項目、副次評価項目を含めて、電子カルテ上に記載を行い EDC に転記する方法である。

指示・提案 23 について

委員（医学）：「研究計画書中の観察及び検査スケジュール表を説明文書内にも反映させること。

- ・表中の「治療前」とは、どのような内容の治療か。
- ・「食事摂取状況」は治療前のみ○がついているが正しいか。（説明文書には口腔粘膜評価の項目に含む表記あり）
- ・「服用状況」の主語は研究薬であり、継続的に服用するような表示を検討すること。
- ・研究薬は CCRT 前日から服用されるため、評価時期の visit を列として起こしてはどうか。また、表中「7 週」に○がある。放射線治療終了後 7 日の数え方について、照射日を含むのか、照射日の翌日から 7 日間なのか、明記した方が分かりやすい。
- ・P6 では「口腔咽頭の痛みの強さ」は毎週評価するとある。観察期間内の（～の箇所も）評価を行う visit 列を起こすこと。」

申請者：観察及び検査スケジュール表は、説明文書内と研究計画書の整合性を合わせるように修正したが、まだ不整合が残っていたため、後で修正する。「治療前」は化学放射線治療開始前を指している。「治療中の食事摂取状況」は口腔粘膜 WHO グレードの評価項目に含まれており、二重になるので表記しなかったが、毎日観察する。「服用状況」は「研究薬の服用状況」に変更した。研究計画書と同意説明文書でのフルコナゾール服用期間について「照射終了の日を含んで終了後 7 日間」に修正した。口腔咽頭疼痛スコアを毎週評価しているため、visit 列は今回は別に起こす必要はないかと考えます。

委員（医学）：疼痛スコアは、患者さんにお問い合わせする項目なので起こされた方がよい。

申請者：スケジュール表に付けるということか。

委員（医学）：省略した箇所も起こしませんという話だったが、同意説明文書には起こしてもらいたい。

申請者：承知した。

指示・提案 24 について

委員 (医学) : 「臨床研究の対象患者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準」(1) 選択基準 : 「口腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭の扁平上皮癌との確定診断について、事前に主治医から説明を受けていること」を、未告知患者を対象にすべきではないため加えるべきと思う。」

申請者 : ご指摘のとおりですので、そのように追記した。

指示・提案 26 について

委員 (医学) : 「・選択除外基準、組み入れ時に口腔カンジダ症を有する方の取り扱いについて説明し、基準に入れる必要があれば追記すること。・選択基準に、組み入れ時の口腔咽頭粘膜炎の症状の程度を規定する必要性はないか。(例えば WHO グレード 1 以下など。)」

申請者 : 化学放射線治療の始まる前に「がん治療」による口腔粘膜症を発症していることはないため、組み入れ時点での口腔粘膜炎は考慮する必要はないと考える。組み入れ時点で口腔咽頭カンジダ症を発症している場合でも、治療的なフルコナゾールの適応になるかと思うし、化学放射線治療の対象外にすることもないので、除外ではない旨追記した。

指示・提案 30 について

委員 (医学) : 「・副次的評価項目①痛みは主観的な知覚で個人差に大きく影響していると聞いており、痛みの増減を点数化することは難しいように思われるが、点数変化で治療効果の判定は可能と理解してよいか。」

申請者 : 過去に行われた Journal of Clinical Oncology の口腔に係る予防の臨床試験では、口腔咽頭疼痛スコアを副次評価項目としていたので踏襲している。なお、そもそも痛みの治療の試験ではないため、治療効果の判定とは結びつけていない。

指示・提案 31 について

委員 (医学) : 「既知であっても G3 以上の有害事象について報告すると、全例報告になると予想される。未知の G3 以上の有害事象とすべての G5(死亡)に限定してはどうか。」

申請者 : 既知のものでも Grade3 の有害事象があれば情報収集をして、論文や学会発表では正確に報告したい。通常のスプラチン併用化学放射線治療の論文データと比較することにより、フルコナゾールの安全性を検討することを考えている。

委員 (医学) : 14 ページの 8(2)の文章から Grade3 以上はこの委員会に上げると読める。疾病等はかなり限られるので、別に考えていただいた方がいい。

事務局 : 参考まで、法令等で定期報告での報告は必要だが、今の書き方がどのレベルの報告を行うか詳細がないので、整理していただければ良いかと思う。

申請者 (申請者) : 承知した。

指示・提案 33 について

委員 (医学) : 「同意説明文書では、出来るだけ平易な文言が望まれる。癌はひらがな「がん」が適切ではないか」

申請者：国立がん研究センターがん情報サービス定義に基づき、本研究では漢字の「癌」にしようと考え、漢字の「癌」は妥当であると考え。

事務局：当委員会で過去審査した事例でも、使い分けはまちまちで統一されていない。

委員（医学）：ひらがなの「がん」であればどの方にも読めるかと思う。漢字で書いたから難しいかと言われると。ただ患者さんにお渡しするものだからのご意見かと。

委員（法律）：国立がん研究センターがん情報サービスの定義に従っているが、今回同意説明文書にどう書くかの指摘なので、わかりやすい方がいいのでは。

委員（倫理）：定義があれば、定義のように書くのがよく、わかりにくいのならふりがなを振ればいいが、「癌」という漢字をわからない人はそんなにいないのでは。個人的にはどちらでもよい。

委員（医学）：昔、一般の患者さんにはこの字がある種の絶望感を与える字なので、ひらがなにして恐怖感をなくすという議論も聞いたことがあります。定義を採りたいか、説明文書なのでわかりやすさ、不安のない形をとるか。

委員（医学）：治験ではひらがなが添えられている。この定義のとおりで、ルビを振っているだけかもしれない。

委員（医学）：では、申請者の判断にして、漢字を使う場合にはルビを振るということにしましょう。

申請者：承知した。

指示・提案 45 について

委員（医学）：「・P5 の図にタイトルを付すこと。

- ・プロトコルには、入院(7-10 週間)とあるが、説明文書内には通院（または/及び入院）とあり、外来通院も許容するのか。
- ・P3 の観察期間（11 週）と、P5 入院(7-10 週間)とあるが正しいか。
- ・併用化学放射線治療のイメージ（シスプラチン投与の間隔や、放射線治療計画など）ができるような記載と、その上でフルコナゾール（研究薬）を（いつからいつまで服用されるのか）を示せるよう検討すること。
- ・フルコナゾールを終了後 7 日目まで内服する理由を記す方が、服用計画の意図をご理解いただけられる。
- ・服用目安時間が定められているが、指定時間内に服用できなかった場合はどうしたらよいか。」

申請者：5 ページの図には「研究の実施の流れ」とタイトルを加えた。外来通院は不可なので、説明文書の該当箇所を修正した。3 ページの観察期間は化学放射線治療が終わってから 4 週間、5 ページ目の入院期間は 7-10 週間で正しいと考えられますが、どちらも、化学放射線治療の期間は延期・短縮することがあり得るため、幅を持たせていた表現をこの後で追記した。化学放射線治療の内容については日常診療と同一ですので、本研究の説明文書に具体的なイメージを詳細に記述する必要はないかと考えた。フルコナゾールを終了後 7 日間まで服用する理由については粘膜の傷が落ち着くまでの期間という風に簡潔に追記した。指定する午前 8 時半から 11 時半までに服用できなかった場合は、同一の日の服用で構わないが、最初から「何時でも服用可」とすると、最悪の場合その日に服用させないことも出かねず、担当者に時間厳守する意識が欠如しかねないので、服用時間に関する表現はこのままにしたい。

指示・提案 46について

委員 (医学) : 「この試験で使用する薬として、フルコナゾールの特徴的な点などについて、もう少し記述してはどうか。」

申請者 (申請者) : 「真菌の細胞膜が作られるのを妨害する働きがあり、抗真菌薬の中でも重大な副作用が最も少ないと報告されています。」と追記した。

指示・提案 49,50について

委員 (医学) : 「予想される不利益では、副作用について「軽度の肝機能障害 9%、血小板減少 2%」と記されていますが、添付文書 (P3) には、「本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない」とした上で、種々の副作用が列記されている。9%、2%の数字の根拠も含め、副作用についてもう少し丁寧な説明をお願いしたい。」もう一つは、「肝機能障害や血小板減少の可能性に言及されていますが、こうした事象が生じた場合の対処についても記載されてはどうか。」

申請者 (申請者) : 軽度の肝機能障害 9%は臨床試験のメタアナリシスから、血小板減少 2%は AIDS 患者を対象とした臨床試験ランダム化試験から得られたデータであり、それぞれ個別の出典を説明文書に書くこと情報過多となるので、簡潔に追記した。肝機能障害や血小板減少が生じた場合の対処については「万が一これらの合併症が発生した場合は、休薬して経過観察します。」と追記した。

<申請者退席>

委員 (医学) : 委員のみで審議を行う。いくつか修正が加わったので、「継続審査」と考える。何箇所か文章の訂正もあるので、簡便審査ではなく「継続審査」が適切と思うがいかがか。

<意見なし>

では「継続審査」とし、修正版を次回提出いただいて審査することで進めていきたい。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号 : SP18004
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ー新潟病院 氏名 : 田中 洋史
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年1月10日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局 : 責任医師の変更と研究分担医師の変更と研究者の COI 開示情報の追加と研究施設住所の誤記訂正である。	

委員（医学）：承認でよろしいか。

【議題3】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP19004
研究課題名	特発性肺線維症を合併した切除不能な小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エト ポシド+ニンテダニブ併用療法の第Ⅱ相試験（TORG1835 /NEXT-SHIP）
研究責任医師	医療機関名：神奈川県立循環器呼吸器病センター 氏名：小倉 高志
資料受取年月日 （審査依頼書作成日）	2020年1月6日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：研究分担医師の追加についての申請である。	
委員（医学）：承認でよろしいか。	

【審議：当委員会手順書の変更について】

事務局：先月の委員会で定期報告における利益相反状況確認手続きの簡略化を図るための記載整備について審議いただいたが、他にも整備したい箇所がありご審議いただきたい。

新旧対照表にあるとおり、提出資料の名称を現状に合わせる、疾病等の報告に対する審査手順を読み間違えないようにする、定期報告の際に提出する資料を正確にする、以上記載整備させていただきたい。

委員（医学）：よろしいか。承認とする。

【報告：事務局による簡便審査】

事務局：事務局による簡便審査を二件行った。研究の進捗状況の変更、管理者許可の変更とモニタリング担当責任者の所属変更という内容である。

【報告：定期報告について】

事務局：（定期報告で提出される資料について説明を行った。詳細省略）

委員（医学）：実施状況について5項目について各研究代表者から定期報告される、当委員会で審議をする。

必要に応じて追加の書類が提出される。来月以降始まるので、よろしく願いたい。

【事務連絡】

- 委員任期更新について
- 次回以降および来年度のスケジュール

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP19006

研究課題名：頭頸部癌への化学放射線治療での口腔咽頭粘膜炎の予防を目的としたフルコナゾール投与に関する臨床試験

				研究者回答	
1	指示・提案		全体を通して頭頸部と頭頸部が混在しているので統一をお願いします。	医学専門家	「頭頸部」に統一しました。
2	指示・提案		併用禁忌薬であるトリアゾラムは睡眠導入薬として比較的処方頻度が高いため、試験期間中患者さんが以前に処方された薬を誤って服用しないよう、具体的な薬剤名を示して注意喚起をするようにしたほうがよいのではないのでしょうか。	医学専門家	病棟薬剤師による持参薬・内服薬確認を徹底します。電子カルテ付箋にはトリアゾラム使用禁止であることを明示します。
3	指示・提案		EORTC QOL評価尺度につきまして、資料の添付が無いようです。評価に係る情報ですので、提出をお願いしますでしょうか。	医学専門家	提出させていただきます。
4	指示・提案		研究計画書では、フルコナゾール200mg連日内服に関しては米国感染症学会ガイドラインによる旨の記載がありますが、安全性に関してはメタアナリシスの結果が簡潔に記載されているのみです。予防的内服ですので、安全性に関して十分に検討した証拠としても、添付文書に記載されている頻度は低くとも要留意副作用等をふくめ、安全性に関するデータを追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	添付文書に示されているショック、アナフィラキシー、血液障害などの有害事象は頻度が不明であり、過去の臨床試験やメタアナリシスではこれらの報告がないことから、患者説明文書には記載しませんでした。有害事象を必要以上に羅列することは患者の不安をおおきかねません。
5	指示・提案		補償に関して保険以外はないと記載されています。従来、健康被害にたいしては最善の医療を尽くすことが補償の1つともされてきました。その旨の追記をご検討されてはいかがでしょうか。	医学専門家	追記しました。
6	指示・提案		記録の保管期間が、研究計画書と説明文書と異なるようですので、整合させてください。	医学専門家	10年間に統一しました。
7	質問		重複がんにおいては、無病期間が5年以上経過している場合が多いかと存じます。3年以内とされた理由あるいは根拠がございませうでしょうか。	医学専門家	5年に修正しました。
8	質問		「CTCAE第5版」と記載されています。NCIのオリジナルの英語版を用いるということによろしいのでしょうか。	医学専門家	JCOGから日本語版が出ていますので、そちらを使います。 http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae5.html
9	指示・提案		治療開始前、（治療開始中）、治療終了時における、口腔液の真菌培養は客観的な評価として必要ではないか。	医学専門家	「治療中の口腔内の定期的培養検査は行ってもよい」としました。治療前と治療後は不要と考えます。
10	質問		登録前に、真菌培養によるカンジダ症の有無の検索は必要ないですか？	医学専門家	カンジダ属真菌はほとんどのヒト口腔に常在するため、治療前の培養は不要です。
11	指示・提案	実施計画 p4 2(1)	実施計画書P4で試験のフェーズが0になっていますが、フェーズ2ではないのでしょうか？	医学専門家	フェーズ2としました。
12	指示・提案	研究計画書	本研究の資金源を研究計画書にも追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	「12.倫理的な配慮」の項に追記しました。
13	指示・提案	研究計画書	フルコナゾールでは併用禁忌薬の他に、血中濃度の上昇を来す可能性が高い併用注意薬が多く、ワルファリン、抗てんかん薬、降圧薬など、日常診療で比較的使用頻度が高い薬剤も含まれております。併用薬によっては血中濃度・効果のモニターが必要と思われる。研究計画書の中で具体的な対応について記載をした方がよいのではないのでしょうか。	医学専門家	4.(5)2「臨床研究の対象者の参加予定期間及び観察期間を含む全ての臨床研究の工程と期間の説明」に追記しました。 「ワルファリン服用中の患者ではPT-INRを、抗てんかん薬内服中の患者では薬物血中濃度を1 - 2週に1回測定する」としました。
14	指示・提案	研究計画書 p4 2.③ p11 5.	研究計画書p.4に③対象集団が記載され、p.11から選択基準と除外基準が記載されています。記載を整理してください。	医学専門家	③対象集団「組織学的に診断された頭頸部扁平上皮癌を有し、シスプラチン併用化学放射線治療の適応と判断された患者のうち初診時に20歳以上74歳以下である者を対象とする。」としました。
15	質問	研究計画書 p6 4.(1)(注3)	カンジダ症の発症後もフルコナゾールの投与は継続することですが、抗真菌剤内服中に発症した場合その剤の効果が十分でないことから本剤を中止して他の抗真菌剤を投与するという方法もあるかと思えます。本剤投与を継続する理由について説明してください。	医学専門家	カンジダ症発症後にフルコナゾールを中止すると、カンジダ症の症状が悪化する懸念があります。また、フルコナゾール中止後にイトラコナゾールを処方してもよいのですが、イトラコナゾールはフルコナゾールに比べて肝機能障害などの有害事象が増加すると報告されています。このため、フルコナゾールによる有害事象がない限りは内服を継続する方針としています。
15	質問		フルコナゾールの予防的内服に関わらず、CCRTにより口腔咽頭カンジダ症が発症した場合もフルコナゾールの投与が継続されます。継続される理由をお示しいただけますでしょうか。	医学専門家	研究計画書では「口腔カンジダ症を発症した場合のフルコナゾール以外の抗真菌薬（フロリドゲル、ファンギゾンシロップ、イトリゾール内用液等）の処方許容するがフルコナゾール投与は継続する。」としています。
16	質問	研究計画書 p6 4.(1)(注3)	研究計画書最下段にカンジダ発症後もフルコナゾール200mgの投与は継続するとありますが、フルコナゾールの増量はしないという理解でいいのでしょうか。	医学専門家	米国感染症学会ガイドラインでは200 mgが最大用量のため、増量は行いません。
17	指示・提案	研究計画書 p7 4.(2)2.	・投与方法において、腎機能によるフルコナゾールの減量規定があります。一方、研究期間における生化学検査の観察項目にはクレアチニン、eGFRの記載は見られません。これらの項目はフルコナゾールの用量調節の際の理由となるため収集しておいた方がよろしいかと思えます。 ・投与方法において、シスプラチンの血液毒性などによる用量調節・休薬などの規定を設定する必要はないのでしょうか。	医学専門家	血液検査結果は電子カルテに保存されるため、全てのクレアチニン値を情報収集する必要はないと思えますが、フルコナゾール減量が必要となった際のクレアチニン・eGFRは情報収集するように変更します。 血球減少の際のフルコナゾール用量調節は不要と考えます。

18	質問	研究計画書 p9 4.(4) 添付文書	研究計画書P9にフルコナゾールの投与量選択の記載はありますが、添付文書では、カンジダ症に対する投与量は通常50-100mgであり、RTOGの予防投与の研究では100mgです。また、HIV患者では200mg週3回投与となっています。米国感染症学会ガイドラインの推奨最大投与量は治療投与と思いますが、今回予防投与で200mgを選択する根拠は何でしょうか？	医学専門家	口腔咽頭カンジダ症に対するフルコナゾールの効果は投与量に依存します (Clin Infect Dis 1998)。そのため、アメリカ感染症学会ガイドラインに掲載されている最大限の用量として200 mg連日投与を選択しました。添付文書では口腔カンジダ症に対してフルコナゾール100 mgとされていますが、難治性真菌症の場合は400 mgまで増量してもよいと記載されており添付文書の範囲内での使用であると考えます。上記の内容を同意説明文書に追記しました。
	質問		発症予防を目的とした試験で、フルコナゾールの用量を添付文書上のカンジダ症の治療用量より多い200mgとした根拠がAIDS患者への試験結果ですが、今回の対象者に対する用量設定として適切なのでしょうか。同意説明文書の中でも用量を決定した理由についても記載が必要かと思うのですが。	医学専門家	
19	質問	研究計画書 p10 観察及び検査スケジュール表	表中CCRT終了後1wの許容範囲が±14日となっていますが、その設定理由を説明してください。(例えばCCRT終了前1週間のデータでも許容されることになると思います。)	医学専門家	CCRTの期間が休止や年末年始・連休などで延長・短縮することもあると考え、±14日と設定しました。
20	質問	研究計画書 p10 観察及び検査スケジュール表	eGFRは一般診療としての測定ですが、フルコナゾールの原料基準でもあります。研究としての評価項目でなくてよろしいのでしょうか。	医学専門家	1) eGFRは本研究において評価項目(エンドポイント)として扱いません。 2) 安全性の評価に関しては腎障害を含めて、CTCAE5.0に則してgrade3以上をAEとして収集する予定です。 3) eGFRおよびクリアチンは一般診療において測定しておりカルテには記載がある。またeGFR低下に伴うフルコナゾール減量の際には、その時点のeGFR値をEDC(電子患者情報記録システム)上で記録するように用意しています。
21	誤記・不整合	研究計画書 p10~11	表中、血算生化学検査、と生化学検査があり、生化学検査の項目が重複しています。	医学専門家	
	質問	研究計画書 p10 観察及び検査スケジュール表	「血算生化学検査」と「生化学検査」があります。前者の生化学検査は何を指しますでしょうか。また、2-3での評価項目では血算は無いようです	医学専門家	「血算生化学検査」を削除しました。
22	質問	研究計画書 p10 観察及び検査スケジュール表	2Wと7Wの間が「～」と記載されています。2週の次は7週を意味しており、この間臨床研究の観察は無いということでしょうか。	医学専門家	
	指示・提案	研究計画書 p10 観察及び検査スケジュール表	観察期間の2週と7週の間「～」の意味するところについて教えてください。	医学専門家	2週と7週の間も観察・評価は行います。研究計画書に3-6週を全て記載するスペースがないため波線で省略しています。
23	指示・提案	研究計画書 p10 *観察及び検査スケジュール表	*観察及び検査スケジュール表 → 説明文書内にも反映させてください。 ・表中の「治療前」とは、どのような内容の治療を指していますか。 ・「食事摂取状況」は治療前のみ○がついています。正しいでしょうか。(説明文書には口腔粘膜評価の項目に含む表記あり) ・「服用状況」の主語は研究薬であり、継続的に服用するような表示について検討してください。 ・フルコナゾール(研究薬)はCCRTの前日から服用されるため、評価時期のvisitを列として起こされるのはいかがでしょうか。また、表中の「7週」に○があります。放射線治療終了後7日間について(照射日を含むのか、照射日の翌日から7日間なのか)、明記された方が分かりやすいと思います。 ・P6では、「口腔咽頭の痛みの強さ」は毎週評価するとあります。観察期間内の(～の箇所も)評価を行うvisit列を起こすなどお願いします。	医学専門家	観察及び検査スケジュール表は、既に同意説明文書に存在します。必要な修正は施しました。 「治療前」はCCRT開始直前を指します。 「治療中の食事摂取状況」は口腔粘膜WHOグレードの評価項目に含まれるため、あえて表記しませんでした。観察します。 「服用状況」を「研究薬の服用状況」に替えました。 研究計画書と同意説明文書でのフルコナゾール服用期間について、「照射終了の日を含んで終了後7日間」に修正しました。 口腔咽頭疼痛スコアを毎週評価しているため、別にvisit列を起こす必要はないと考えます。
24	指示・提案	研究計画書 p11~12 5.	「5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準」(1) 選択基準: 「口腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭の扁平上皮癌との確定診断について、事前に主治医から説明を受けていること」を加えるべきだと思います。言うまでもないことですが、未告知患者を対象にすべきではないためです。	生命倫理・法律の専門家	追記しました。
25	質問	研究計画書 p11 5.(1)選択基準	・選択基準1にシスプラチンと限定されているが、カルボプラチンはだめか？ ・選択基準に74歳以下とされているが必要か？	医学専門家	耳鼻科で同時並行して「75歳以上頭頸部癌患者へのカルボプラチン併用化学放射線治療の臨床試験」が行われているため、そちらとの住み分けを明確にすべく設定しました。カルボプラチン併用は本試験の主目的と異なるためできません。
26	指示・提案	研究計画書 p11~12 5.	・選択除外基準、組み入れ時に口腔カンジダ症を有する方の取り扱いについて説明し、基準に入れる必要があれば追記してください。 ・選択基準に、組み入れ時の口腔咽頭粘膜の症状の程度を規定する必要性はないでしょうか。(例えばWHOグレード1以下など。)	医学専門家	試験組み入れ時点、すなわち化学放射線治療の始まる前に「がん治療による」口腔粘膜炎を発症していることはないため、組み入れ時点での口腔粘膜炎は考慮する必要はありません。 組み入れ時点で口腔咽頭カンジダ症を発症している患者は除外とはなりませんので、追記しました。

27	指示・提案	研究計画書 p12 5.(3)	研究計画書P12 5.(3)フルコナゾールの中止基準ですが、原疾患の進行により、CCRTが中止になった場合の記載もあったほうがいいと思います。	医学専門家	原疾患の進行によりCCRTが中止となるケースはこれまで経験したことがありません（極めて確率は低い）。 8ページ「(4) 臨床研究に用いる医薬品等の用法・用量の説明」に「放射線治療が途中で中止された場合は中止後7日間（中止となった日を含んで）投与する。」と記載してありますのでそのようにします。
28	指示・提案	研究計画書 p12 6.(1)	口腔咽頭粘膜炎の予防は禁止されているが、治療はどうか？規定しないと記載されているので、治療可能と判断していいか不明瞭。	医学専門家	「また、口腔粘膜炎の治療は禁止しない。」と追記しました。
29	指示・提案	研究計画書 p13 6.(2)	フルコナゾールは連日医療従事者の見守りのもと内服することとされていますが、このように規定すると、内服するのを傍で見なければならぬと解釈できますが、実施可能性について問題ないでしょうか。あらかじめ薬を手渡しておいて、指定時間に各自で内服していただく、という方法もあるかと思ます。	医学専門家	病棟看護師と協議します。
30	質問	研究計画書 p13 7. 有効性の評価	・副次的評価項目 ① 痛みは主観的な知覚で個人差に大きく影響していると聞いており、痛みの増減を点数化することは難しいように思われますが、点数変化で治療効果の判定は可能と理解してよろしいですか。	一般の立場	痛みの強さは主観的であり、再現性が乏しいということも考えられますが、口腔粘膜炎の予防薬の過去の臨床試験(Le et al. J Clin Oncol 2011)で口腔咽頭疼痛スコアを副次評価項目としているため本研究でも踏襲しました。本研究の主要評価項目は客観的で再現性のある口腔粘膜炎WHOグレードとしています。
31	指示・提案	研究計画書 p15 8.(2)	既知であってもG3以上の有害事象について報告するとなると、全例報告になると予想される。未知のg3以上の有害事象とすべてのG5(死亡)に限定してはどうか。	医学専門家	既知のものでもGrade 3の有害事象があれば情報収集し、論文に記載すべきであると考えます。
32	指示・提案	研究計画書 p.17 12.倫理的な配慮	1.予測される利益について ・(2～5行目)本研究に用いる薬剤は、・・・承認されている薬剤ではあるが、化学放射線治療における口腔咽頭カンジタ症の予防投与の適応はないため、研究費で購入すること、通常の頭頸部癌に対する化学放射線治療での医療費を越える経済的負担はない、となるような記載整備をお願いします。	医学専門家	追記しました。
33	指示・提案	同意説明文書	同意説明文書では、出来るだけ平易な文言が望まれます。また、癌はひらがな「がん」が適当ではないでしょうか？	医学専門家	国立がん研究センターがん情報サービス https://ganjoho.jp/public/dia_tre/knowledge/basic.html によれば、 がんの名称は、一般的には発生した臓器、組織などにより分類されます。ひらがなの「がん」は悪性腫瘍全体を示すときに用いられ、上皮細胞から発生するがんに限定するときは、漢字の「癌」という表現を用いることが多いようです。 と記載ありますので、本研究の「癌」は妥当と考えます。
34	指示・提案	同意説明文書	説明文書でフルコナゾールに過敏症を呈した方は参加できない旨追記してはいかがでしょうか。	医学専門家	追記しました。
35	指示・提案	同意説明文書	同意の撤回書は用意していただいておりますが、その手続きについては説明文書に記載がないようです。担当医師あるいはCRCに手渡す、または郵送する等具体的な記載をされてはいかがでしょうか。	医学専門家	追記しました。
36	指示・提案	同意説明文書	フルコナゾールと併用してはいけない薬剤については、具体的に薬剤名が同意説明文書に記載がされており、対象者自身でも注意喚起できるようになっています。 「半夏瀉心湯の含嗽を含む口腔咽頭粘膜炎予防のための投薬・処置は全て禁止する」ということであれば、同様に、使用が禁止される薬剤等について具体的に同意説明文書に記載しておくべきではないでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	追記しました。
37	指示・提案	同意説明文書	P2,4,5,6 単語の統一 ・抗がん剤のシスプラチンと放射線治療を併用した同時併用化学放射線治療についての表記の統一をお願いします。「CCRT（略語は避けてもらえた方が理解しやすいと思います）」、「シスプラチン併用CCRT」、「シスプラチン併用化学放射線治療」	医学専門家	CCRTを化学放射線治療と書き換えましたが、スペースが不足する箇所は略語のままとしました。
38	指示・提案	同意説明文書 p1 1.2 参加と撤回の自由について	第2段落は、単に「撤回した場合は」とありますが、何の撤回なのかが分かりにくいので、研究への参加をいったん同意しても、あとで撤回できるのだということが分かるように表記を改善してはどうでしょうか？	生命倫理・法律の専門家	「この研究に参加することへの同意を撤回した場合」と書き換えました。
39	指示・提案	同意説明文書 p1 1.2 参加と撤回の自由について	「撤回した場合は、・・・あなたの情報（生活の質の点数など）」について、間違いではないと思いますが、生活の質以外のもの、たとえば「年齢、性別などの背景情報など」などとされた方がわかりやすいのではないかと思います。（間違っているわけではないのでコメントとして記載しました。）	医学専門家	年齢、性別を併記しました
40	指示・提案	同意説明文書 p2 1.5 研究の方法	④痛みの強さ（5段階評価）の欄に付加 研究計画書 P 1 3 7 ①口腔咽頭疼痛スコアの説明にある「0（まったく痛みがない）から4（考えられている最悪の痛み）の5段階」を付け加えたら如何でしょうか。⇒⇒患者さんの理解のために。	一般の立場	追記しました。

41	指示・提案	同意説明文書 p3	「スケジュール表」：この表についての説明文がありません。この表のようなスケジュールで実施すること、および表の中の意味が分かりにくい表記（±、△、←○→など）を説明する文章を付すべきだと思います。	生命倫理・法律 の専門家	「このようなスケジュールで実施します」という一文を付記しました。また、±、△、○の解説を追記しました。
42	指示・提案	同意説明文書 p3	*スケジュール表 ・研究計画書にも質問させていただきました。回答のご検討をお願いします。	医学専門家	±、△、○の解説を追記しました。
43	指示・提案	同意説明文書 p3 1.7 研究の承認および計画の提出	「この臨床研究は、研究を実施する医療機関において、実施の承認をいただいています。」とありますが、委員会の承認なのか病院長の承認なのかが不明確なので、これを明確にしてください。	生命倫理・法律 の専門家	病院長の承認を頂いていますと変更しました。
44	指示・提案	同意説明文書 p4 3.1 対象となる患者さん	除外基準で「妊婦及び妊娠の可能性のある女性」を明記すべきかと思えます（フルコナゾール添付書、計画書には記されていますが）	一般の立場	追記しました。
45	指示・提案	同意説明文書 p4 3.2 研究で使用するお薬について	・P5の図についてタイトルをお願いします。 ・プロトコルには、入院(7-10週間)とありますが、説明文書内には、通院（または/及び入院）とあります。外来通院も許容との理解でよろしいでしょうか。 ・P3の観察期間（11週）と、P5入院(7-10週間)とありますが正しいでしょうか。 ・併用化学放射線治療のイメージ（シスプラチン投与の間隔や、放射線治療計画など）ができるような記載と、その上でフルコナゾール（研究薬）を（いつからいつまで服用されるのか）をお示しできるような内容について検討してください。 ・フルコナゾールを終了後7日目まで内服を行う理由を記された方が、服用計画の意図をご理解いただけると思われます。 ・服用目安時間が定められていますが、指定時間内に服用できなかった場合はどうしたらよいですか。	医学専門家	P5の図にタイトルを加えました。 外来通院は不可です。化学放射線治療は入院でしか行えません。誤解を招かないように説明文書の該当箇所を修正しました。 P3の観察期間は化学放射線治療が終わってから4週間、P5入院期間は7-10週間で正しいです。どちらも、化学放射線治療の期間が延期・短縮することがあり得るため幅を持たせています。 化学放射線治療の内容は日常診療と全く同一であるため、本研究の説明文書に具体的なイメージを詳細に記述する必要はないと思います。 フルコナゾールを終了後7日間まで服用する理由を簡潔に追記しました。 指定時間内に服用できなかった場合は、同一の日で構いませんが、最初から「その日であれば何時でも服用可」と記載すると担当者の時間を厳守する意識が欠如しかねないので、服用時間に関する表現は変更すべきではないと考えます。
46	指示・提案	同意説明文書 p4 3.2 研究で使用するお薬について	フルコナゾールは、本臨床試験のメインの使用薬と思いますが、ここでの説明は患者さんがこの試験で使用する薬としては、一般的な説明でも良いが、フルコナゾールの特徴的な点などについて、もう少し記述したら如何でしょうか。⇒⇒患者さんの判断の参考として。	一般の立場	「真菌の細胞膜が作られるのを妨害する働きがあり、抗真菌薬の中でも重大な副作用が最も少ないと報告されています。」と追記しました。
47	指示・提案	同意説明文書 p5	p.5の図：この図にも、上記の「スケジュール表」同様で、説明文がありません。不親切な感じがするので、内容を説明する文章を付すべきだと思います。（スケジュール表とこの図を統合して、患者にとって理解しやすいものにする事も検討されてはどうかと思います。）	生命倫理・法律 の専門家	「研究の内容と進行に関する模式図」としました。他の研究計画書も参考にしましたがスケジュール表とは別個であるものがほとんどのようですのでこのままとします。
48	指示・提案	同意説明文書 p5 3.3 研究参加される際にお守りいただきたいこと	・フルコナゾールは他のお薬との併用には注意が必要であることを、しっかり明記された方が良いと思います。外来通院が想定される場合は、頭痛などに対し普段手持ちのお薬を服用される際に、研究参加期間中は服用前に担当医師へ相談いただくようなアナウンスがよろしいかと思えます。 ・フルコナゾールカプセルを、何らかの理由で服用できなかった場合、その対処と残薬をどのようにしたらよいのか記載整備をお願いします。	医学専門家	P5 3.3.3「研究参加される際にお守りいただきたいこと」に「他の医療機関や当院の他の診療科で治療を受けていたり、薬（市販薬を含む）を飲まれていたりする場合、また新たに薬を使用する場合は、担当医師にその状況をお知らせください。」と記載がありますので、手持ちの薬との併用に注意が必要である旨を追記しました。 フルコナゾールカプセルを服用できない場合は回収しますので、その旨追記しました。
49	指示・提案	同意説明文書 p5～6 4.2 予想される不利益	予想される不利益では、副作用について「軽度の肝機能障害9%、血小板減少2%」と記されていますが、添付書（P3）には、「本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない」とした上で、種々の副作用が列記されています。9%、2%の数字はどこから持ってきたのかも含め、副作用についてもう少し丁寧な説明をお願いしたい。患者としては、このあたりのことを一番知りたいはずだと思います。	一般の立場	軽度の肝機能障害9%はメタアナリシスから、血小板減少2%はAIDS患者を対象としたエビデンスレベルの高い研究から得られたデータです。それぞれ個別に出典を記載するのは情報過多となりますので、簡潔に追記しました。
50	指示・提案	同意説明文書 p5～6 4.2 予想される不利益	肝機能障害や血小板減少の可能性に言及されていますが、こうした事象が生じた場合の対処についても記載されてはどうでしょうか。その対処については、「13 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に書かれているのであれば、「そのような場合については、「13 健康被害が発生した場合の治療と補償について」をご参照ください」等と記載してもよいように思います。	生命倫理・法律 の専門家	「万が一これらの合併症が発生した場合は、休業して経過観察します。」と追記しました。
51	指示・提案	同意説明文書 p7 8 個人情報の保護	厚生労働省等も閲覧することがある旨を追記してください。	医学専門家	追記しました。
52	指示・提案	同意説明文書 p8 12 費用負担に関する事項	・(3行目)・・・「健康保険を用いて」→高額療養費制度に該当すると思われるので、「あなたが入っている公的医療保険の枠組みにおいて」ではいかがでしょうか。	医学専門家	修正しました。
53	指示・提案	同意説明文書 p8 13 健康被害が発生した場合の治療と補償について	・副作用等健康被害が生じた場合の緊急連絡窓口が2つあります。対応時間を検討いただき記載整備をお願いします。	医学専門家	平日と夜間休日に分けました。

54	総評		【臨床研究の特徴】 シスプラチン同時併用化学放射線治療（CCRT）において、フルコナゾール予防投与により口腔咽頭粘膜炎の発症を抑制することを目的とした研究である。	技術専門員	
55	総評		【注意すべき点】 1. 研究計画書6-(1)に「試験前から終了まで、半夏瀉心湯の含嗽を含む口腔咽頭粘膜炎予防のための投薬・処置はすべて禁止とする」とあるが、一般にCCRTで行われる含嗽薬なども含めすべて禁止するのかがどうか不明である。禁止とした場合、対象者へのデメリットが許容できるかについて検討が必要である。許容するなら具体的な許可薬剤と、全例に同様の投薬・処置をするかどうかについて検討が必要である。 2. 同意説明文書に、入院期間が7-10週間と記載されているが、全例が必ずしもその通りではないため、誤解を招かないような表記に変更すべきである。 3. 同意説明文書に、フルコナゾールが添付文書上の容量ではなく200mgである理由を記載すべきである。 4. 研究計画書2-③に、「シスプラチン併用化学放射線治療を予定されている患者」との文言を追加する必要がある。	技術専門員	1. 「アズノールうがい薬などの一般的な薬は禁止しない」と記載しました。 2. 「なお、上記の週数や期間は目安であり、治療の進行状況や病状により変更となる場合があります。」と記載しました。 3. 追記済です 4. 追記済です
56	総評		【考えられるメリット・デメリット】 上記4点が解決されれば対象者へのデメリットは少なく、計画書に記載されている通りであると考えます。	技術専門員	
57	総評		【総評】 口腔咽頭粘膜炎はCCRTで高頻度にみられ、著しくQOLを下げる有害事象であり、本研究により予防効果が証明されれば臨床的意義は高い。実施するに値すると思われる。	技術専門員	
58	総評		・頭頸部がん患者における化学放射線治療に伴う重篤な口腔咽頭粘膜炎予防する効果と併用時の安全性を検証する臨床試験として有益であると思われる。フルコナゾールは他剤併用薬剤との相互作用に留意が必要であり、被験者とのコミュニケーションを密にされ安全な実施をお願いしたい。	医学専門家	
59	総評		本研究は市販薬の予防投与であり、大きな問題はないと思いますが、放射線科と頭頸部外科の連携が必要な研究と思われます。	医学専門家	
60	総評		研究の目的と安全性から研究実施は妥当と考えます。ただ、安全性に関する記載が不十分である印象で、安全性に関する事象が発生した場合、添付文書に記載されている重大な副作用が、記載不足により、留意していなかったと捉えられてしまう懸念を感じました。	医学専門家	
61	総評		フルコナゾールの口腔咽頭粘膜炎の予防効果が確認できれば有用であり、実施する意義は高いと思われます。	医学専門家	
62	総評		研究を行うことは差し支えないと考えます。	医学専門家	
63	総評		有意義な研究です。	医学専門家	
64	総評		重篤な有害事象の頻度は低いということですが、添付文書に記載された用量を超えて投与することですので、対象者の観察・検査を十分に行い、万が一、有害事象が発生した場合には速やかに対応できるようにする必要がありますと考えます。	生命倫理・法律の専門家	
65	誤記・不整合	研究計画書 p7 4.(2)	上の図ですが、投与期間は7から10週間とされていますが記載を確認してください。（57日まででないですか？）また、投与終了の矢印と治療終了時点QOLの矢印の順番が違うのではないかと思います。（治療終了時点QOLは治療終了後1週のQOLでないかどうか確認してください。）	医学専門家	化学放射線治療に最短で7週間かかりますので、投与期間を8 - 10週間に直しました。同意説明文書の対応する箇所も修正しました。また、矢印の順番も直しました。 QOLの評価時期が分かりにくいので、「治療開始前QOLは化学放射線治療の開始前4週間から前日までの間に評価する。治療終了時QOLは、化学放射線治療の終了した日から7日以内に評価する。」と追記しました。