

第 5 回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】 2018 年 12 月 7 日（金） 16：00～17：13

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 西診療棟 3 階 第 1 会議室

【議題 1】

議題名称	前回議事要旨の確認
結論	承認
質疑応答内容	
委員(医学)：前回議事要旨を確認頂きたい。 意見がなければ承認とし、委員会ホームページに公開する。	

【議題 2】

議題名称	＜新規審査（新規）＞ 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	
議題提出者	医療機関名：新潟県立がんセンタ 一新潟病院	氏名：田中 洋史
資料受取年月日	2018 年 11 月 2 日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、若槻、種田、久保田、長村（TV 会議参加）	
(技術専門員)	西條 康夫	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
委員(医学)：審議に先立ち企業等との COI に該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当する場合は申し出頂きたい。 ＜申し出なし＞ 成立要件を満たしていることを事務局にて確認されたため委員会成立を宣言する。審議の前に審査資料の差し替えがあった。 （申請者）：先に申請したものから 11 月 30 日時点で実施計画について軽微な修正を行い、未提出であった統計解析責任者分 COI 申告書を提出した。 ＜以降、別紙 1：委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行＞ 委員(医学)：指示・提案 1 番について回答をお願いしたい。		

(申請者)：記載ミスであったため、日本ベーリンガーインゲルハイム社にも知的財産権が共有されることを研究計画書に追記した。

委員(医学)：指示・提案 7 番の提案について、回答をお願いしたい。

(申請者)：効果安全性評価委員会の責務について明記されていなかったため、以下三つの責務を研究計画書に記載する予定である。

一つ目は有効性に関する事項で、中間解析において有効性が早く認められた場合、結果の早期開示に関して判断を仰ぐ。二つ目は安全性に関する事項で、グレードⅣの非血液毒性患者、すなわち非常に有害となるような毒性が出た場合・治療に伴い関連死亡が起こった場合は因果関係の有無に関わらず報告するものとし、その報告を研究事務局および研究代表医師が評価し、更に効果安全性評価委員会で評価するよう（因果関係）判断の補助を行う。三つ目は監査に関する事項で、重大なプロトコール違反・逸脱が多発した場合は、代表医師・統計解析責任者・TORG事務局で協議の上、監査の実施要否に関し効果安全性評価委員会委員に諮る。

委員(医学)：監査について、研究計画書 28 ページにて「監査手順及び実施体制は別途定める」とあるが、手順書がない。

(申請者)：TORG 事務局と相談の上、次回審査までに書類を整備する予定である。

委員(医学)：指示・提案 26 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：本試験は日本での臨床試験グループから推薦された施設であり、このような試験には慣れている。適切に病状説明がされることは、臨床試験の説明をする大前提となっており、(病状説明が)適格基準に採用された臨床試験はないと認識している。同意説明文書に「あなたの病期はⅢ期またはⅣ期と分類され、進行期肺がんは全身性の病気で根治は難しいですが、がんの縮小や症状緩和を目的とした治療によってがんとうまくつきあっていくことが重要です」と明記している。これらを用いて、適切に説明していきたい。

委員(法・倫理)：これまで適切に説明されていない例がないとしても、それら全てが倫理的な観点から適切に説明されてきたという根拠にはならない。十分に病状説明されていない方が研究という場面で告知され、必要な心のケアや丁寧なフォローがなされないということは非常に大きなリスクである。他の先生方はいかがか。

委員(医学)：がん診療に携わっているが、一般的に、がんであること・進行期で治らないことを最初に説明する。その中で臨床試験の適格基準を満たす方に研究の説明をする。臨床試験の組み入れの適格基準に入れるというのは治験も含め、例が無い。

委員(医学)：委員(法・倫理)の発言の通りであるが申請者が以前、本学で治験をされていた際の印象は、治験にエントリーされる前に、どのような疑いをもって行った検査がどのような結果であったか、現在のステージを説明した上で、治療の選択肢を説明、それから治験というものがあるとお話されていた。

(申請者)：当院はがんセンターであり、がんの疑いにより我々の病院へ紹介される。そこでまず診断のための検査の説明を行う。そこから気管支検査等の後に、正式に検査結果を患者さんにお話しする。病名告知は患者さんにとってストレスフルな場面であるため、多くの場合、病名の告知と臨床試

験の説明は同時にしない。病名の告知に関して、病院により違いはあるが当院ではがんに対してナイーブであったりする場合には専門のがん看護師が同席し告知のサポートをとっている。告知後、全身評価していく中で病名を受け入れていただきながら、進行期であることを確認して一度治療の選択肢について説明する。その際、それらがよく理解され、また理解度が高い方に、臨床試験の説明をする。

委員(法・倫理)：担当医師が多く、人によって説明の度合いが違う懸念はないか。それらが最低限されていることが保証されれば良いが、そうされていないところは無いと断定できるのか。

委員(医学)：同意書を頂くため患者さんに説明、一定の時間をおいてもう一回説明と同意の場を設ける。説明が十分、不十分かという点をどこで判断するのか難しい。提出されたものは定型的な適格基準、説明同意書である。

委員(法・倫理)：診療の場面で病状・病名の説明をすることと、研究参加を説明する時にそれを説明するのでは意味が異なる。病状病名を理解し、その後の治療は自分で決定するものだが、臨床試験への参加は、自身の利益と言うより、新しい治療法の開発などへの貢献という前提である。生命倫理の議論ではこれは真の自己決定と言えるのか議論されている。解決策は、きちんと治療は治療で説明がなされ、それとは切り離された形で研究への参加について自己決定されるべきである。今回それが切り離されてなくなってしまうのではないかと懸念する。よって、あらかじめ主治医がどのような説明をされているか、最低限ここにある程度のこと保証されているという前提が必要であるが、中には確実な告知がされていない人が紛れ込む可能性はないか。

委員(医学)：臨床試験に入る場合は告知されていることが前提であり、ほとんどの施設でしっかりなされていると考える。臨床現場で告知が不十分な人が入ることは、臨床試験の継続の上でも障害となる場合も多いため、医師の方で様々見聞きしてセレクションが行われているのではないか。そして、そのための条件が説明文書の中でどの程度担保されているのかということに関しては、今回のものについては拝読して特に懸念をもつものではなかった。

委員(医学)：(今回の指摘に関して)研究者の先生方が班研究等をされる際に、是非主幹の先生として周知いただきたい。同意のプロセスに関して、記録を残していただく方がより透明性がある。倫理的な配慮をお願いしたい。

(申請者)：同意説明文書は患者さんにお渡し、同意書は必ず施設に原本を保管し、必要な際には監査を行う。キックオフの際にも今回の指摘を伝え、患者さんに配慮した臨床試験を進める体制をとりたい。

委員(医学)：今回はあくまでも承認された薬の標準治療であるものを使用するため、まず患者さんにとって不利益を生じることはないであろうと考える。

委員(医学)：質問 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：記載不十分であったため「薬剤性肺障害の既往を有する患者、または胸部 CT で明らかな間質性肺炎を合併する患者」と記載する。間質性肺炎を合併されている患者さんは薬物療法によって悪化するリスクが非常に高いため、患者さんを守るという観点からも除外する。

委員(医学)：質問 3・5 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：EGFR 遺伝子変異の検査は日本全国で多くの外注会社において行われて一般診療で利用されている。本試験でも一般臨床に近い形で PCR 法にて実施する。精度のバラツキに関しては、我が国で行われた他の第Ⅲ相試験、EGFR の遺伝子変異を用いた患者さんを対象とした第Ⅲ相試験において両方ともコマーシャルベースの PCR 法が用いられ、有名雑誌に通っていることから問題ないと考える。次世代シークエンサーを用いた検査も許容したいと考えているが、今後の検討事項である。バラツキを確認するため、現在この抗体試験とは別途検体を提出し、次世代シークエンサーで調べる付随研究を計画している。

委員(医学)：質問 9 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：記載が抜けていたため、以下追記予定である。「本研究が適正に実施されたか否かを確認し、データの信頼性を保証することを目的として、必要に応じ監査を行う。データセンターによるデータマネジメント上、重大なプロトコル違反、問題のあるプロトコル逸脱が多く発生した場合には、研究代表医師、研究事務局、統計責任者、TORG 事務局の協議の上で監査を実施することを検討する。TORG 事務局が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、CRB の承認文書の確認、同意説明文書の確認、症例報告書の記入データとの照合等を実施する。」

基本的に、この試験は中央モニタリング、すなわちデータセンターによる EDC 入力、パソコンを通じた患者情報を監査するが、そこでおかしい記載や重大な違反、意図的なプロトコル違反で患者さんに問題が起きてしまった場合・起こりそうであった場合に監査する。このほかに TORG でも定期的にランダムの上サイトモニタリングを行うこともあるため、そういったシステムを利用して適正な臨床試験の実施に対応していきたい。

委員(医学)：質問 14 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：試験登録時は名前イニシャルなどの登録は必要ない。登録番号というものが発行されるが、その登録番号と患者情報の連結は各施設の責任の下に管理される。同意説明文書に「発行された登録番号の管理は当院の責任の下に適切に管理しています。」「データセンターにて適切に保管します。」ということに記載する。

委員(医学)：各施設の各担当医師がそれぞれのやり方で対応表を作成するということか。対応表のテンプレートなどの作成はしているか。

(申請者)：現在行っていないが必要があれば連結匿名化表を作成する。

委員(医学)：収集する情報は一律にした方がよい。

(申請者)：次回までに連結匿名化表を作成し、各施設に配布する

委員(医学)：質問 16 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：②③④は誤記のため、COI の提出に沿って記載を修正する。①について、“確認不可“は「個人的な経済的理由すなわち講演料等々で個人の口座に振り込まれた金額に関しては確認ができません」という記載であると聞いている。11月30日に厚生労働省から発行された

Q&A の Q13 において、「実施医療機関として把握している情報がない場合には確認不能とする」と回答されている。当該大学の COI 管理担当に問合せたが、個人的な収入までは大学は把握できていない、すなわち個人の出納表までは大学は確認できないため確認不可と回答を受けた。そのため各施設の考え方の違いと認識している。

委員(法・倫理)：大学で確認できないというのは理解できるが、個人の出納帳の中はわからないとはいえず、少なくとも本人への確認は必要なのではないかと。そうでないとこの質問の意味がない。

(申請者)：当該大学は公立の機関であり、その職員が講演等行った場合は兼業願ということで通常(申告の書類を)提出しており通常把握しているはずである。それが本当に 100%かどうかについては確認できないという意味でこのような回答になったと推察する。非常に真摯に回答いただいたと受け止めている。現状、COI 確認するにあたり、個人の財布を全て開示して調べさせるというところまでは各 COI 委員会でもなかなか踏み込めないというところがあると考えるがいかがか。

委員(法・倫理)：(そうであれば)確認済みとしても良いと考える。不可は、何もできなかった、協力が得られなかったというような意味にとれる。

(申請者)：COI 書類では、事実確認不可となっているが、COI 管理計画の確認状況は確認済みになっている。恐らくある程度の COI なり兼業に関して質問等々されているのではないかと考えるが、次回審査までにそういった点をもう一度問合せたい。

委員(医学)：質問 18 番についてお願いしたい。

(申請者)：遺伝子変異のある患者さんに EGFR-TKI は非常に有効である。今回の試験対象ではないコモンミュートーションと呼ばれる 9 割を占める EGFR の遺伝子変異に対して、EGFR-TKI は良く効くと判明しているためガイドラインでも初回治療に推奨されている。一方で、今回対象とするアンコモンミュートーションに対しての前向き試験がほとんどされていない。恐らくこのジオトリフがアフアチニブよりは効くとされているが、まだ明らかでないため、今回それを確認するための第Ⅲ相試験として実施したい。我々としては EGFR 遺伝子変異のある患者さんは一方の治療ではなくて将来的には両方の治療を受けていただきたい。しかし、どちらかの治療を先にしなければならず、今回の臨床試験という形式をとっている。これまでの臨床試験の中でも、化学療法後に EGFR-TKI をする割合は非常に高い。患者さんも受け入れやすく、医者も内服薬だとクロスオーバーと言われる割合が非常に高いと言われているため化学療法群 EGFR-TKI が投与されない割合は非常に低くなる可能性が高い。そして、今回 2 : 1 の割り付けで 2 の方をアフアチニブ、1 を化学療法としている。これはアフアチニブのデータを多く取りたいという側面もあるが、クロスオーバーが、化学療法後のアフアチニブというクロスオーバーが起こらないよう確率を減らす工夫の一つである。

《申請者退室》

では意見決定をする。今回、指示提案・質問に答えては頂いていたが、それに対応した研究計画書・同意書の作成が必要となるため継続審査ということで宜しいか。

<意見なし>

審議終了

【議題3】

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">● 先月継続審査となった案件の審査スケジュールについて● 疾病等報告に関する委員会からのアナウンスに関する検討 現状原則設置を求めている効果安全性評価委員会について、がん研究などリスクの高い研究に限った設置に緩和するか検討 ⇒リスクの高い研究と判断するための基準について、医学系研究ガイドラインなどを事務局にて確認し次回委員会にて報告。● 臨床研究法関連の通知等連絡● 次年度スケジュールに関する相談	

以上

委員・技術専門員 意見書総括

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

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書 同意説明文書	知的財産権について、説明文書では日本ベーリンガーインゲルハイム社にも帰属しますが、実施計画書ではその旨の記載がありません。整合性をとるようにしてください。	医学専門家 整合性をとるためにプロトコルの記載を一部修正しました。
2	研究計画書 P19 8.4.2	1) プロトコル治療が無効と判断した場合とありますが、増悪の基準を明確にしたほうが良いと思います。	医学専門家 下記の（）部分を追記し、病勢増悪の基準を明らかにしました。 →原病の増悪（RECISTによる病勢増悪の判断または患者の状態悪化に伴う明らかな病勢増悪）
3	研究計画書 P22 9.1	胸腹部造影CTが6週毎ですが、費用は患者負担であり、頻回ではないでしょうか？	医学専門家 本試験の腫瘍評価項目はPFSであり、定期的な腫瘍評価は試験のクオリティに関わるものであり、6週毎と設定しました。実地診療でも1コース3週レジメンで2コース毎の腫瘍評価は一般的に行われます。1年以上治療継続できた症例では3ヶ月毎の腫瘍評価を必須として負担を減らす工夫をしています。
4	研究計画書 P22 9.1	実施計画書9.1.1) q (i) 及び9.2.1 c) では、白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数の記載がありますが、赤血球数やその他の白血球分画についても情報収集してください。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。CRF記載する際のエフォートを減らすため収集するデータは必要最小限度に止めることが重要と考えております。赤血球数はHbで代用出来ますし、好中球数以外の白血球分画は殆どの臨床試験、治験では情報収集していません。論文上も殆ど報告されませんので、今回は情報収集対象としませんでした。ご了解頂けましたら幸いです。
5	研究計画書 P26 11.4.3	計画として画像診断用デジタルデータの提供を求めると読み取れます。同意説明文書内に画像データは中央判定委員会に提供されることをお示しください。	医学専門家 以下の一文を同意説明文書p20に追記しました。 「また、治療効果の評価のため、CTなどの画像情報を中央判定委員会に提供いたしますが、その際にはあなたの名前や個人を識別する情報が漏れないように十分に配慮いたします。」
6	研究計画書 P27	実施計画書では予想される有害事象は「使用する薬剤の添付文書最新版を参照のこと」と記載されており、VDDP/CBDCA+PEMレジメンの記載がないようです。また、このレジメンとアファチニブの有害事象の比較考察がないようです。これらが無いと、有害事象に関する事前の検討が不十分と受け止められかねません。追記を検討されてはいかがでしょうか。	医学専門家 本試験で用いられる標準治療レジメン、試験治療レジメンについてはすでに一般診療で多く用いられており、有害事象については広く知るところとなっております。第Ⅲ相試験、第Ⅱ相試験の登録症例における有害事象について「2.3.3 治療レジメン毎の有害事象に記載を追加しました。ただ、予想される有害事象についての記載は、発現した有害事象の因果関係に関する判断に用いますので、最新の添付文書を用いることが適切と考えます。
7	研究計画書 P3 19.4	本研究における効果安全性委員会について、開催頻度、委員会で検討される内容について説明してください。	医学専門家 「15. 効果安全性評価委員会の責務について」についての記載を追加しました。
8	同意説明文書 P4~6	説明文書「4. あなたの病気に対する治療方法について」：典型的EGFR変異、非典型的EGFR変異及び複合EGFR変異の関係性と、それぞれの治療法の記載が非医療者だと難解に思えます。図表等を用いて説明されてはいかがでしょうか。	医学専門家 同意説明文書に図表を追加しました。
9	同意説明文書 P32	同意の撤回文書が添付されています。しかしながら、説明文書には、この文書をどのようにして撤回の意思を表すのかについて手続きが記載されていないようです。撤回文書を誰に手渡すのか、あるいは郵送するのか、等記載されてはいかがでしょうか。	医学専門家 以下の文章を同意説明文書p31に追記しました。 「参加に同意され治療が始まった後に、治療がつかったり、なんらかの理由で治療を続けたくないと思った場合には途中で治療をやめることができます。この臨床試験そのものへの参加を取りやめることも、あなたの意志で決められます。また、この臨床試験そのものへの参加を取りやめ、それまでに収集された情報や検査データを一切使わないようにすることもできます。いずれの場合でもあなたが何ら不利益を被ることはありません。もし、そのようにお考えになるようであれば、同意撤回文書を記載のうえで担当医にお渡しください。」
10	同意説明文書	適応内の薬剤を用いて、標準治療群と試験治療群へ無作為化を行い、治療効果の検証を行うことが研究的な側面であるため、参加される患者さんへ誤解がないように、文中の単語を整理されると良いと思います。 (標準治療、標準治療群と、試験治療、新規試験治療、試験治療、試験治療群)	医学専門家 標準治療、試験治療にそれぞれ文言を統一しました。
11	同意説明文書 P2 2.(2)	本試験では1：2のランダム化割り付けが行われています。同意説明文書のP2ランダム化とはの項で、1：2のランダム化についてその理由を説明すべきと考えます。	医学専門家 以下の文言を追記いたしました。 「多くの試験では1：1で割り付けされますが、本試験では試験治療のデータを十分取らせて頂くことも目的の1つですので、試験治療に2、標準治療に1と割り付けさせていただきます。」

12	同意説明文書 P 3	図を用いた説明は研究である旨を理解するのに役立つと思います。ランダム化後の「治療」という表記は、標準治療群、試験治療群(群に割り振られる)ことをお示しされると良いと思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。修正追記しました。
13	同意説明文書 P 5	同意説明文書P5で後ろ向きの研究またP11で後ろ向き解析、前向き臨床試験とありますが、後ろ向き、前向きはわかりにくい表現です。解説をつけるか使用しないほうがいいのではないのでしょうか？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。修正削除しました。
14	同意説明文書 P 5 , P 11	同意説明文書は全体として明快で丁寧な説明で、一般対象者にも研究の趣旨・内容は理解・判断し易いと思います。説明項目の妥当性も十分と思います。なお、審査委員会に掛けるほどのものではありませんが、些少な点としての感想は以下のとおりです。 ● P 5 の下から4行目 「これまでに治療を受けられた患者さんを対象とした後ろ向きの研究で示されています。」の下線部分は、省いても説明に支障はないのではないのでしょうか。この言葉が出て来ても、患者さん側としては「前向き研究」と併せて理解していないと、説明したい「後ろ向き」の意味が分からないのではないかと思います。 ● P 1 1 ・試験治療群：アファチニブ療法の下から2行目 「本臨床試験では治療効果を公平に判断するため・・・中央判定をおこないます。」の下線部分は、公平判断の根拠が推定できないと思われるので、例えば「・・・評価画像はそれぞれの試験ごとに決められている中央検査機関において判定を行います。」というような記述にすると試験過程の全体像が理解しやすいのではないのでしょうか。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。それぞれ修正いたしました。P11画像評価は中央判定委員会にて判定されるためと文言修正しました。
15	同意説明文書 p7 3)	患者さんは、治療群を選べないということを、明確に記載したほうが良いとおもいます。	医学専門家	p3に以下の記載がありますので、こちらをご参照頂く様にお願いします。 「患者さん本人も担当医師もどちらの治療が割り当てられるかは登録事務局に指示されるまでわかりませんし、治療法を選ぶこともできません。」
16	同意説明文書 p10 5. 4)	・(1行目) 治療を中止します → 割りつけられた治療群による治療は中止します。 ・③患者さんから研究への参加中止の申し出 → 文全体のテストより臨床試験	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。修正しました。
17	同意説明文書 p16 7. 4行目	本臨床試験参加は約60施設で → 本臨床試験は60施設で行い	医学専門家	本試験はCRB申請時には27施設ですが、承認後再度施設拡大予定です。再募集をいたしますので、60施設程度、ということしかわかりませんので、約60施設とさせていただきます。幸いです。
18	同意説明文書 p17下から2行目	計画から採取試料の二次利用ではなく収集データを指しているなら、役立つ貴重な試料 → データ	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。修正しました。
19	同意説明文書 P 21 16.8~11行目	「アファチニブを製造販売する日本ベーリンガーインゲルハイム社から資金援助を受けて運営されます。」に対し、「使用する薬剤（・・・アファチニブ）を製造する各会社からこの臨床試験への資金提供はありません。」とあり、記載整備をお願いします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。記載整備をいたしました。 本試験で使用する他の薬剤（シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、アファチニブ（ジオトリフ®））を製造販売する各会社からこの臨床試験への資金提供はありません。
20	同意説明文書 P26 18	「26から27ページに記載のある研究実施責任者、または研究事務局」とありますが、該当する記載がなく、頁数の誤りかと思えます。ご確認下さい。	生命倫理・法律の専門家	30-31ページの誤りでした。また、文言修正いたしました。
21	同意説明文書 P 27 3)	・担当医師への連絡先の頁番号「25ページ・・・」の修正が必要です。 ・各施設の連絡先は対応可能な曜日や時間を検討の上ご記載をお願いします。	医学専門家	担当医師の連絡先の頁番号は修正しました。殆どの臨床試験の同意説明文書において対応可能な曜日や時間などの記載は行っておりません。一般にはホームページ等に記載される時間になると思います。
22	同意説明文書 P 27 5)	研究計画書及びP10 試験の中止事項に該当するように思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。齟齬のないように修正しました。
23	同意説明文書	患者さんの手元に届くのは商品ですので、同意説明文書中での、薬剤名表記は商品名（アファチニブ→ジオトリフ）も追加したほうが良いと思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。追記しました。
24	同意説明文書	複雑な内容を分かりやすく説明する工夫がなされていると思いますが、それでも一般の方が理解しにくいと思われる箇所が散見されます。少なくとも以下の言葉には、簡単な説明を付すべきと思います。 「細胞障害性抗がん剤」、「分子標的治療薬」、「免疫チェックポイント阻害剤」（p.2）、「アファチニブ併用療法」、「治療レジメン」（p.5）、「評価画像の中央判定」（p.11）、「医師主導臨床試験」（p.19）、「民事責任ルール」（p.25）。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。表として追記しました。

25	同意説明文書	1) 同意説明文書が長く専門用語も多いので、患者さんによっては理解するのが難しい方もいるのではないかと思います。簡潔なシエマなどを付けていただいた方がよいのではないのでしょうか。 2) 同意説明文書で有害事象について重篤なもの、緊急を要するものについての具体的な対応につきまして患者さんがわかりやすいよう記載したほうがよいように思います。	医学専門家	EGFRのシエマを追加しました。
26	実施計画 P20	「研究対象者の適格基準」の中に、病名・病状等の説明（告知）についての項目がないのですが、全患者に主治医から一様の説明がなされているとは限らず、加えるべきだと思います。つまり、「説明文書」の「3. あなたの病気について」に記載されている内容（非小細胞肺癌であること□ 進行期で病期がIII期またはIV期であること、根治は難しくが□ 縮小や症状緩和を目的とした治療が適用されること等）のすべてについて、事前に主治医から適切に説明されていることが研究対象者の適格基準として不可欠ではないかと思えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。本試験には臨床研究グループから推薦された施設のみが参加されます。肺癌に関する他の臨床試験グループで実施されている試験において、「適切に病状説明がなされていること」が適格基準に採用されている者は皆無です。 現状、肺癌の診療をするうえで未告知で治療することはあり得なくなっており、ましてや臨床試験の参加をご相談する場合には非常に綿密に病状説明がなされていることが前提と考えます。
質 問			研 究 者 回 答	
1	研究計画書 P2 0.4 P13 2.4.2	記載整備のみとなります。 計画書0. 4 A群 認容できない→忍容できない 2. 4. 2 多試験→他試験 8. 5. 1 A群とB群が逆です。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。それぞれ正しく修正しました。
2	研究計画書 P15 5.1	遺伝子変異があれば間質性肺炎の合併があっても登録可と理解していいのでしょうか？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。除外基準に以下の記載を追加しました。 「1.薬剤性肺障害の既往を有する患者、または胸部CTで明らかな間質性肺炎を合併する患者」
3	研究計画書 P15 5.1	遺伝子検査は一般の外注検査と理解していいのでしょうか？	医学専門家	現在、EGFR遺伝子変異検査は一般に外注検査で行われますが、そのほかにもPCRなどの院内検査で実施されることもあります。
4	研究計画書 P18 11.下から6行目	「(改行)また試験の実施中は・・・効果安全性評価委員会が監視することになっています。委員会に関する問い合わせ窓口は下記までお願いします。」とありますが、情報内容は正しいのでしょうか。	医学専門家	研究計画書には記載が見当たりません。同意説明文書でしょうか。そちらは前述のように修正しました。
5	研究計画書	遺伝子検査の方法が読み取れませんが、今回の臨床試験では次世代シーケンサーで測定されるわけではないように思いますが、測定法は規定がないと考えていいのでしょうか？その時の精度のバラつきは問題ありませんか？	医学専門家	EGFR遺伝子変異の測定法には規定がありません。いままでも我が国で行われた第Ⅲ相試験（NEJ002, WJTOG3405）でもほとんどコマーシャルベースのPCR検査で実施されています。本試験の検査に関しては基本的にはPCRを想定していますが、NGSによる結果でも登録可能と考えています。Validationのため、NGSで別途その遺伝子の変異を評価する付随研究を準備中です。
6	研究計画書	術後再発が適格ですが、未治療でいいですか？	医学専門家	未治療です。術後アジュバントが行われた症例は終了後からの期間を規定してあります。
7	研究計画書	かなり稀な症例と思いますが、貴施設では年間何例位登録可能でしょうか？	医学専門家	2例程度と考えます。60施設でそれぞれの施設で2例ずつ登録出来れば終了出来る計算です。
8	研究計画書	EGFR遺伝子変異の解析が本研究では重要となります。測定機関等の記載が見受けられなかったのですが、特に定める必要性はないのでしょうか。	医学専門家	EGFR遺伝子変異の測定法には規定がありません。いままでも我が国で行われた第Ⅲ相試験（NEJ002, WJTOG3405）でもほとんどコマーシャルベースのPCR検査で実施されています。本試験の検査に関しては基本的にはPCRを想定していますが、NGSによる結果でも登録可能と考えています。Validationのため、NGSで別途その遺伝子の変異を評価する付随研究を準備中です。

9	研究計画書 P28	本研究成果は「標準治療を確立する」ものであり、臨床上大きな影響を有すると考えられます。しかしながら実施計画書では、「必要に応じ監査を行う」と記載されています。どのような場合に監査を実施するか想定されているのでしょうか。また、「監査委員会が指名する」、「別途定める監査手順書にて規定する」と記載されていますが、これらは既に定まっていますでしょうか。もし、「必要に応じ監査を行う」として、その際に定める場合には、その判断はどなたが行うのでしょうか。	医学専門家	本試験の監査は登録の適格性や治療が適切に行われているかどうか、に関して中央モニタリングにおいて適切性が大きく損なわれている可能性がある場合に実施いたします。今回の登録施設は日本の主たる臨床試験グループから推薦されている施設であり、大きな問題は起こらないと想定していますが、データセンターでデータマネジメントを行う上で問題のある記載や重大なプロトコル違反などがあった場合に、研究代表者、研究事務局、統計責任者、TORG事務局の検討の上で監査の実施を検討します。監査に関する記載を以下の様に修正しました。 「本研究が適正に実施されたか否かを確認し、データの信頼性を保証することを目的として、必要に応じ監査を行う。データセンターによるデータマネジメント上、重大なプロトコル違反、問題のあるプロトコル逸脱が多く発生した場合には、研究代表医師、研究事務局、統計責任者、TORG事務局の協議の上で監査を実施することを検討する。TORG事務局が指名する監査担当者が研究実施医療機関を訪問し、CRBの承認文書の確認、同意説明文書の確認、症例報告書の記入データとの照合等を実施する。結果に関しては効果安全性評価委員会の指示のもと、必要に応じてCRBでの評価を依頼する。」
10	研究計画書 P26	実施計画書11.4.中間解析：中間解析で優位となった場合の治療はどのようになるのでしょうか。解析結果の出た時点で投与が行われていた場合には、劣った群の治療は中止でしょうか。	医学専門家	試験治療の優越性が証明された場合に標準治療を中止して試験治療を開始するかどうかは担当医の判断によります。化学療法後もEGFR-TKIの効果は保たれることがすでに証明されていますので、しっかりとしたクロスオーバーが出来れば不利益はないものと考えます。
11	研究計画書 P26~27	実施計画書11.4.3.腫瘍縮小効果の中央判定は、「11.4. 中間解析」に含まれていますが、項としてはこのままでよろしいのでしょうか。	医学専門家	記載を整備いたしました。「11.4.3→11.5」
12	同意説明文書 P18 11.	最後のところ、「委員会に関する問い合わせ窓口は」について、新潟大の委員会か効果安全評価委員会かわかりにくいので補足してください。	医学専門家	記載を整備いたしました。
13	同意説明文書 P19 12.	横浜市立大学病院Y-NEXTのスペルを確認してください。	医学専門家	問題ないことを確認しました。http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ynext/
14	同意説明文書 P20 14.	「プライバシーは厳重に守られます」となっていますが、匿名化（登録番号）に際しての対応表の管理等は具体的（誰が、どのように保管するか等）にどのようになるのでしょうか。個人情報の管理については、より具体的な説明が必要と思われます。	一般の立場	本試験においては登録時に名前など個人を識別可能な情報はデータとして提供されません。発行された登録番号は登録施設の責任の下に管理されます。以下の記載を追記しました。 「発行された登録番号の管理は当院の責任の下に適切に管理しています。」
15	同意説明文書	試験名が表紙と同意書で異なっているのはわかりにくいと思いました。	医学専門家	ありがとうございます。同意説明文書にはなるべく英文表記を避けるように少し変更しております。こちらの方が、患者さんには易しい表記かと思いますがいかがでしょうか。
16	利益相反管理 基準及び管理計画（和歌山県立医科大学病院分）	①「COI についての事実確認について」欄に「確認不可」との記載が3か所ありますが、これはどのような意味でしょうか。 また、研究計画書別紙3の7頁、8頁の「事実確認」欄には全て「確認済」と記載されています。両者の関係について教えてください。 ②洪氏の日本ベーリンガーインゲルハイムとのCOIについては、基準1に該当とされていますが、研究計画書別紙3の7頁には「基準1と7」該当すると記載されています。両者の関係について教えてください。 ③洪氏の日本イーライリリー(株)のCOIについては、記載がありませんが、研究計画書別紙3の7頁には「基準1」に該当すると記載されています。両者の関係について教えてください。 ④山本氏の日本イーライリリー(株)のCOIについては、「Q6（本人）その他利益関係」に該当すると記載されていますが、研究計画書別紙3の7頁にはその旨の記載がありません。両者の関係について教えてください。	生命倫理・法律の専門家	和歌山大学のCOI管理部署からは以下のような回答がありました。 「個人的な収入（金額など）までは大学では把握していないので確認不可とした。厚生省Q&Aにあるように、大学が把握している範囲のみの事実確認をしました。」 ②③④につきましては当方の誤記となります。修正いたしました。申し訳ありません。ご指摘ありがとうございました。
17		1) 中間解析で有効性や有害事象で顕著な差が生じた場合の対応についてはどのように計画されているのでしょうか。 2) 患者さんへご本人のEGFR変異に関する詳細な情報は提供されるのでしょうか	医学専門家	1) 本試験の中間解析は全症例登録後に計画しています。αを計算しておらず、あくまでも有効性で良い結果が出たときに、早期に報告することを目的としています。有害事象においては、すでに両群とも実地臨床で行われている治療であり、対象が異なることで想定以上の毒性が出る可能性は低いと考えます。試験治療の優越性が証明された場合に標準治療を中止して試験治療を開始するかどうかは担当医の判断によります。 2) EGFR遺伝子変異は本試験登録前に担当医からすべて報告されることが前提です。

18		「遺伝子変異を持つ患者は、EGFR-TKIが奏功すると予想されるため、EGFR-TKIを使うか機会を逃してしまう可能性があり、デメリットといえる。」と記載されています。(技術専門員 総評No.3 参照) 同意説明文書には、この点についての説明はありますか。	生命倫理・法律の専門家	Uncommon変異に対するEGFR-TKIの有効性は未だ不明な点が多く、患者さんにとって本当に有益な治療かどうかはわかりません。これまでの臨床試験の結果からは、(Common)EGFR遺伝子変異陽性の場合、EGFR-TKIが化学療法に比べて無増悪生存期間を有意に延長することが示されていますが、全生存期間の見地からは、治療経過中に、EGFR-TKIと化学療法両方の治療を受けることが重要と考えられています。それに照らした場合、今回の試験ではEGFR-TKIに割り付けられた場合に、化学療法の機会を逃す可能性もあり、そのこともデメリットと言えます。その記載を同意説明文書p16-17に追記しました。我が国における試験結果からは化学療法群のクロスオーバー割合は100%に近いので、その確率は低く、さらにそのリスクを最小限とするために2:1の割り付けにしています。
総 評				
1		EGFR遺伝子のsensitizing uncommon mutationを持つ症例に対するアファチニブの効果を、殺細胞薬を対象として比較する第3相試験である。症例数が少ないため、複数の研究グループが参加する全国規模の臨床試験である。	技術専門員	
2		がん治療の臨床試験なので、治療薬による重篤な疾病等の発生が予想されるため、慎重な患者登録や安全性を担保する体制が重要である。	技術専門員	
3		本試験で用いられる薬剤は既に承認を受け臨床現場で使用可能であるため、患者自身へのメリットはない。遺伝子変異を持つ患者は、EGFR-TKIが奏功すると予想されるため、EGFR-TKIを使う機会を逃してしまう可能性があり、デメリットといえる。	技術専門員	Uncommon変異に対するEGFR-TKIの有効性は未だ不明な点が多く、患者さんにとって本当に有益な治療かどうかはわかりません。これまでの臨床試験の結果からは、(Common)EGFR遺伝子変異陽性の場合、EGFR-TKIが化学療法に比べて無増悪生存期間を有意に延長することが示されていますが、全生存期間の見地からは、治療経過中に、EGFR-TKIと化学療法両方の治療を受けることが重要と考えられています。それに照らした場合、今回の試験ではEGFR-TKIに割り付けられた場合に、化学療法の機会を逃す可能性もあり、そのこともデメリットと言えます。その記載を同意説明文書p16-17に追記しました。我が国における試験結果からは化学療法群のクロスオーバー割合は100%に近いので、その確率は低く、さらにそのリスクを最小限とするために2:1の割り付けにしています。
4		症例数の少ないsensitizing uncommon mutationの症例を対象とした、日本でしか実施できないであろう比較試験であり、実施する意義は高い。	技術専門員	
5		頻度の低い遺伝子変異をもつ患者を対象とした、重要な臨床試験である。	医学専門家	
6		臨床現場の研究として価値あるものと思います。プロトコルから安全性への配慮や、同意説明文書の内容も読み手に理解しやすく作成されていると思います。標準治療群と試験治療群の検証を行うデザインが研究的な側面であることを、患者さんご自身が理解できるよう倫理的な配慮のもと実施をお願いします。	医学専門家	
7		進行非小細胞肺癌に対する新しい標準療法の開発を目指した第Ⅲ相試験であり、研究計画も詳細に検討されており実施に値します。	医学専門家	
8		临床上重要な研究であり、実施の意義があります。しかしながら、有害事象に関する記載が不足している印象であり、事前に十分な検討を行った証左としては弱くなっていると考えられます。	医学専門家	
9		対象となる肺癌の今後の治療法を検討する試験で意義はあると考えます。	医学専門家	
10		試験に対する疑義はありません。	一般の立場	
11		Sensitizing EGFR uncommon mutationを有する非扁平上皮非小細胞肺癌に対するアファチニブの治療効果を明らかにすることにより、最良の治療法を選択できることが期待され、実施する意義はあると思われます。	医学専門家	