

第15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6月21日（金）16：01～16：54

【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(TV会議)，上田，石上，鈴木，小池，櫻井，宮坂，
種田，久保田

欠席委員：なし

事務局：佐藤，菅井，渡部，貝沼

【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：SP19003 既治療 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対するアテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法の第 II 相臨床試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科 教授 氏名：菊地 利明
研究者側出席者	渡部 聡
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年6月13日
技術専門員氏名	小池 輝元
結論	承認
質疑応答内容	
<p><別紙：委員・技術専門員意見書総括をもとに質疑進行、質問は委員(医学)が代読> 指示・提案1について</p> <p><u>委員(医学)</u>：本臨床研究実施の妥当性を示すため、現行の代表的な二次療法とその成績を研究計画書に追記してはいかがか。また、説明同意文書にもその趣旨の記載を検討いただきたい。</p> <p><u>申請者</u>：研究計画書に EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する二次療法の成績を記載した。EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対し通常二次療法というような決まった標準治療はなく、一般的</p>	

には EGFR 遺伝子変異陰性肺癌に対する一次治療が二次治療として行われており、EGFR 遺伝子変異陰性肺癌に対する一次治療の成績を参考として記載しているが、ここに記載した通り、二次治療で行った場合の成績を記載した。また、説明同意文書の方は 3 ページに「あなたの肺がんに対しては最初の標準治療である EGFR チロシンキナーゼ阻害剤が既に使われており、これから 2 番目の治療を受けていただくことになります。...治療成績は十分ではありません。」と追記した。研究計画書は具体的な数字を入れたが、同意説明文書の方は主治医の方で具体的な治療成績を避ける先生もいるので、数字を示さずに、成績がまだ十分ではないので、本研究を計画したという意味を持たせて記載した。

委員 (医学)：説明文書にも方針があると代替の治療として何を示すかにもつながるので、その説明も実際にはしていただくことでよろしいかと思う。

指示・提案 2 について

委員 (医学)：同意説明文書「4 あなたの病気と治療について：」に記載されている、病名・病状の告知の部分は、研究説明としてではなく、治療の一環として患者に丁寧に説明されていることが大前提だと思う。研究計画書「5 被験者の選択/5.1 適格基準」に、「事前に病名および病状について主治医等から十分な説明を受けている症例」という条件を加えるべきではないか。

申請者：指示・提案に従って研究計画書に、適格基準（11）として、病名及び病状の試験内容について、主治医等から十分な説明を受け、十分な理解の上で、本人の文書による同意が得られている症例というふうに変更した。

指示・提案 4 について

委員 (医学)：P2 の 6 行目に「ただし、どこの誰か分からないように匿名化～破棄することができません」とあり、匿名化とともに同意撤回の機会が失われることになる。しかし、計画書 40p 個人情報の保護では、「各実施医療機関で対応表を作成し」とあり、個人の特定は可能なはず、前記の一文は削除すべきではないか。

申請者：ご指示通り不要と思われたので、削除した。

指示・提案 5 について

委員 (医学)：無症候性の脳転移を有する症例は除外としない、となっているが、「無症候性」の判定は難しい場合もあると思う。登録前の造影頭部 MRI を実施した上で、選択基準を定めた方がよいのではないか。

申請者：頭部 MRI の予約枠が全然取れず、CT で対応するというケースが結構ある。一応ガイドライン上でも CT が許容されるということになっており、MRI に限定して治療開始が遅れることも懸念されるので、MRI だけには限定せずに適格としている。無症候

性をわかりやすくするために、以下追記をした。研究計画書の 10 ページ目の 5.2 除外基準「(2)神経学的所見を含めた身体所見で転移による症状が認める無症候性の脳転移」を除外するというようにした。

指示・提案 6、10 について

委員 (医学)：スケジュールについて、治療開始 4 週以降は 3 週おきに検査が行われると理解した。カルボプラチンの入っている導入療法は最大 4 コース行われる予定だが、血液毒性などを観察する必要性からもう少し検査を頻回に行う必要はないか。

ABCP 療法は免疫チェックポイント阻害剤、殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤という 3 種類の異なったスペクトラムの副作用が出てきますので、安全性の確保に万全を期す必要があると思う。研究計画書では 4 週目以降の血液検査は 3 週毎となっていますが、化学療法の何日目になるのか？IMPOWER150 では grade3-4 の発熱性好中球減少が 8.4%にみられていますので、day15 前後の血液検査が必要だと思う。

申請者：4 週目以降とは科学療法開始 29 日目をさしている。1 コース目は入院で診療するので、血液が一番減るのはおそらく day15 くらいと予想されるので、1 コース目の day15 周辺では血液検査を頻回に行って発熱性好中球減少の対処を早めに行うようにしている。2 コース目以降は 1 コース目に重症な副作用が起こった場合には頻回に血液検査を行うようにしており、1 コース目で重症な副作用がでなかった場合は 2 コース目以降も大丈夫な症例が多いので、3 週ごとでも可能ではないかと考えている。

指示・提案 12 について

委員 (医学)：付随研究への参加が任意なのか、研究計画書には明記されていない。説明文書には記載があるが、研究計画書への追記を検討しては。

申請者：研究計画書に「付随研究の参加に文書同意した症例のみ実施する。」というふうに追記した。

委員 (医学)：同意書も別にあるのか。

申請者：別にあります。本研究と付随研究の 2 つの同意書があります。

質問 13 について

委員 (医学)： a. IMpower150 試験では Stage IV or recurrent metastatic と記載されているが、本臨床研究では、Stage IIIB/IIIC が含まれ、「術後再発」と記載されている。本臨床研究では対象とするステージと再発時の状態が異なっているが、その理由と妥当性についてはいかがか。 b. IMpower150 試験では induction therapy が” four or six 21-day cycle” と記載されているが、本臨床研究では 4 回となっている。4 回に固定した理由は。

申請者：EGFR 遺伝子陽性肺癌で、IIIB/IIIC の方も、術後再発症例であっても局所療法で根治性が望めない場合はチロシンキナーゼ阻害剤を一次治療として行って、再発した場合は全身化学療法を行っているのが現実になる。症例集積速度と、現実的にそういった症例に対して新しい治療のベースを築きたいと考え、IIIB/IIIC、再発症例も適格とした。また、b.の induction therapy が元々の研究では4~6 コースを4 コースにした理由は、元々の研究ではアジア人はかなりしびれが強くなるのが報告されており、特に日本人はパクリタキセルの神経毒性をかなり懸念している。過去の乳癌の報告でパクリタキセルの総投与量が 700mg/m² を超えると神経毒性の重症度が増すことがわかっており、5 コース以上投与すると 700 を超えるため induction を4 コースにしたということと、最近の導入療法の考え方で4 コース導入を行ってその後二次療法へいくというのが多くっており、本試験もそれを踏襲して4 コースとした。

質問 16、17 について

委員 (医学)：「研究分担医師リスト」には、医師1名~2名の施設がある。3週間毎投与の可否や減量・休薬の判断や、免疫チェックポイント阻害剤使用に伴う観察、生存調査等組まれており、安全な研究実施体制が構築できるよう検討いただきたい。

多施設共同研究の位置づけであり、1施設当たりの人数が少ないので、施設間での研究手順、内容、評価基準等の統一化を担保することを検討願いたい。

申請者：リストでは医師が少ない施設も入っているが、実際には所属している呼吸器内科医師がかなり多い施設に参加いただいております、Kick Off Meeting 等では分担医師を少し増やしていただくよう話を進めたいと思っている。

Kick Off Meeting ですとか Boost Up Meeting を計画しており、試験開始前になるべく研究内容や付随研究について内容をしっかりとご理解いただき、統一した基準で行っていただけるようにしたいと思っている。主要評価については、施設での評価に加え施設外の効果判定委員の先生方に評価をお願いしていることで担保されると考えている。

質問 18 について

委員 (医学)：中外製薬から NEJ に資金が提供されますが、NEJ と各施設の医師への資金提供はどのようになっているか。

申請者：NEJ と各施設で受託研究契約を締結し、症例登録数に応じて費用を支払う。

直接企業とではなく、NEJ と各施設の契約になる。

指示・提案 20 について

委員 (医学)：2 参加の自由について「研究計画書の開示により、閲覧することができます」→もう少しわかりやすいほうが良いのでは。

申請者：大分文章が冗長でしたので、研究計画書の開示手続きを経て、というふうに修正した。

指示・提案 22 について

委員 (医学)：説明のほとんどが、初回治療の患者さんを対象とした臨床試験の説明といっても過言ではない。もう少し進行非小細胞肺がんの二次治療であることを説明してからでないと患者さんに過度の期待を抱かせることになるので、進行非小細胞肺がんの二次治療の現状をもう少し丁寧に説明する必要があると思う。

申請者：同意説明文書に、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対しては最初はチロシンキナーゼ阻害剤が行われて、その後 2 番目の治療が行われますが、まだ決まったものがないという文章を入れた。

指示・提案 32 について

委員 (医学)：13 費用について 保険適応とならない探索的な検査についてだれが負担するか明記すること。

申請者：同意説明文書に「なお、この付随研究のために実施する採血・検査費は本研究の研究費から支払われるため、患者さんの自己負担金はありません。」というように追記した。

指示・提案 33 について

委員 (医学)：「特別な番号で管理・保存」とあるが、どこで、誰が、どのように管理・保存するのか、対応表の管理等も含め具体的に示してほしい。

申請者：個人情報の取り扱いについて、この試験では連結可能匿名化になっており、各施設で匿名化番号を振ってこちらに送っていただく。対応表の作成と、各施設で責任医師の管理のもと、保管する旨記載した。

質問 34 について

委員 (医学)：「17 データ・試料の二次利用について」：二次利用の場合には、その内容が公開されることとなっている。現時点でどこかの機関の HP に決まっていれば記載が必要である。

「2 次利用」について、「内容を通知または公開します」とあるが、どのような方法で通知、公開するのか具体的に表記してほしい。

申請者：まだ二次利用の内容については決まっておりませんで、同意説明文書に NEJSG および新潟大学のホームページで通知又は公開します。というふうに追記した。

指示・提案 39、40 について

委員（医学）：健康被害に対する補償について（４）①補償が受けられるか臨床研究に設けられた判定委員会が判定する、となっているが、研究計画書中に判定委員会の構成等具体的な記載をしたほうがよいのではないか。

補償を受ける手続きに突然銀行口座の話が出てきて違和感があった。特殊詐欺が頻発している昨今、表現に工夫が必要になると思う。

申請者：39については、誤記なので削除した。本試験では、未知の有害事象により健康被害が生じた場合に、保険会社により補償対応することになっており、この点について同意説明文書の付録①に記載してある。40番について、同意説明文書に銀行口座の記載は残したが、「文書で照会することがあります」ということと、「電話（口頭）でお尋ねすることは絶対にありません。」という表現を修正した。

指示・提案 42 について

委員（医学）：説明する内容が量的にも質的にも多いので、後日の紛争防止の観点から説明に要した時間の記載が必要ではないか。

申請者：本研究での同意書の説明日を説明日時に変更し、説明年月日の後に括弧（ ）で時間も記載いただけるようにした。

<申請者退出>

委員（医学）：同意書に時間を記載する件について、臨床研究同意書これから全部そういうふうにしていかなければいけないか。

委員（倫理・法律）：念のため書いていただけると非常に後から紛争になることを有効に防止できる対策になるのではないかと、というふうに思って意見を申し上げた。

委員（医学）：excuseとして時間が書いてあることはかなり強烈な強力な材料になるのか。

委員（倫理・法律）：きちんと時間が書いてあってその中身と時間がマッチしていれば、一応合理的な証拠にはなり得るのではないかなと思う。

委員（医学）：CRCとして説明を担う際に、行った内容は日常的に記録している。臨床研究で行う際は、患者さんに、ここからは研究者としてお話しするという姿勢を見せることが重要かと思う。説明時間の記載が漏れていた場合、その同意書が効果を失う恐れもある。先生方と協議して時間の記載がないことによるリスクと比して合意が得られれば、一歩進むということを選ぶということができるのかなと思う。

ただ今この状態で時間の記載を必須としてしまうと、記載漏れを起こすような気がするので、止められた方がいいかと思う。

委員（医学）：国の方向がそういうことになっているのか教えてもらいたい。研究実施する側が自分を守るという体制からあった方がいいと思うが、既に発言があったように、周知をどのように図るか、他のところもどうなのか、という情報も得ながらやってはどうか。

委員 (医学)：時間を書いた同意書を見た経験はありません。説明したかどうかの記録については、治験であればコーディネーターがおり、外の臨床研究でもなるべく看護師とか誰か入ってカルテなり、看護師であれば看護日誌等とかに書かれ、通常は補完するようなことが行われていると思う。あと、次の日以降に改めて署名してくださいと時間を置くことも一般的に行われている。この同意書のように項目のところにチェックボックスがあれば、お互いに項目を確認しながら進められると思う。日時がかなり強い効力を持つのであれば入れていいかと思うが、既に色々な形でプロテクションはされている気はする。

(事務局)：他の委員会で公開している同意書のテンプレートを調べさせていただいて、次回またご報告させていただいた上で、委員会で決定していただくことを提案する。

委員 (医学)：今回の試験については書くことについて申請者の同意を得たので、これは一応入れておくが、今後について事務局の報告を受けて次回以降に新潟大学中央倫理審査委員会として方針を出し、今後申請者に周知することにしましょう。

委員 (医学)：例えば健康食品とかの類であればそこまでのケアはいらないかと思ったので、そこも検討をお願いしたい。

(事務局)：とりあえず事例を集めてみます。

委員 (医学)：ほぼ委員の意見に従って修正または回答いただいたことで、承認でよろしいでしょうか。

<意見なし>

承認といたします。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18001
研究課題名	シスプラチンを含むがん化学療法における、シラスタチンの急性腎障害予防効果を検討するための予備的、非盲検薬物動態試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学講座 特任教授 氏名：斎藤 亮彦
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年5月27日
技術専門員氏名	—

結論	承認
疑応答内容	
<p><u>(事務局)</u>：担当者、管理者、分担医師の変更のみです。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：意見ないので承認とする。</p>	

【議題 3】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18002
研究課題名	2型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 循環器内科学 教授 氏名：南野 徹
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年6月13日
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>(事務局)</u>：施設名、管理者の変更と施設が追加になっている。それに伴う対応と、使用している薬剤の添付文書の変更に伴い、他の文書に波及した変更対応が主である。あとは誤記の修正をしている。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：よろしいか。承認とする。</p>	

【議題 4】

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 内科 氏名：田中 洋史
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年6月11日
技術専門員氏名	—
結論	承認
疑応答内容	

佐藤（事務局）：分担医師/問い合わせ先の変更、施設追加である。あと COI を追加申告する者が二人追加になり、追記がされている。あとは誤記の修正である。

委員（医学）：よろしいか。承認ということにしたい。

【議題 5】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18013
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 循環器内科学 教授 氏名：南野 徹
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年5月22日
技術専門員氏名	—
結論	承認
疑応答内容	
<u>佐藤（事務局）</u> ：実施許可が取れた施設の記載事項を反映したものと、後は誤記の修正、モニタリングの頻度を現実に即して見直しを行いモニタリング手順書を変更している。	
<u>委員（医学）</u> ：よろしいか。では承認とする。	

【議題 6】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18014
研究課題名	心房細動患者における直接トロンビン阻害薬と選択的直接作用型第Xa因子阻害剤内服中のカテーテル侵襲時の凝固線溶因子変化を評価するためのランダム化比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 循環器内科学 助教 氏名：和泉 大輔
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年6月17日
技術専門員氏名	—
結論	承認
疑応答内容	
<u>佐藤（事務局）</u> ：担当者の変更、実施許可の反映、モニタリングの頻度を現実に即して見直し	

てモニタリング計画書等が変更されている。有害事象報告書をこの研究用に作成追加している。あとは解析方法について記載を見直して一部正確に修正をしている。

委員 (医学) : よろしいか。では承認とする。

【事務連絡】

事務局より審査進捗についての報告、今後の予定、臨床研究に関する情報提供(委員への研修案内を含む)等を行った。

<以上で閉会>

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP19003

研究課題名：既治療EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するアテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ併用療法の第II相臨床試験

				研究者回答
1	指示・提案	研究計画書 同意説明文書	本臨床研究の対象は、EGFR遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌のEGFR-TKI後の二次療法です。本臨床研究実施の妥当性を示すため、現行の代表的な二次療法とその成績を研究計画書に追記してはいかがでしょうか。また、説明同意文書にもその趣旨の記載をご検討いただくとわかりやすいかと思えます。	医学専門家 両方に追記いたしました。
2	指示・提案	同意説明文書 P2 4 研究計画書 P9 5.1	同意説明文書（p.2）「4 あなたの病気と治療について：あなたの病気はこれまでの検査の結果、進行性の肺癌であることがわかっています。進行性の肺癌とは・・・手術後に再発をきたしてしまった状態です。」という、病名・病状の告知の主な部分は、研究説明としてではなく、治療の一環として患者に丁寧に説明されている（精神的ケアなど、必要な配慮を含めて）ことが大前提だと思います。したがって、研究計画書（p.9）「5 被験者の選択/5.1 適格基準」に、「事前に病名および病状について主治医等から十分な説明を受けている症例」という条件を加えるべきではないでしょうか？	生命倫理・法律の専門家 追記いたしました。
3	指示・提案	研究計画書 P2 1.3.2 同意説明文書 P12 8.,P11	IMPOWER試験で、5例（0.6%）の喀血による死亡例が報告されていることは、同意説明文書の8.予想される利益と不利益についての項で説明すべきと思います。P11の表にも記載がありません。	医学専門家 予想される利益、不利益についての項に追記いたしました。
4	指示・提案	同意説明文書 P2 2 研究計画書 P40 18.5	P2の6行目に「ただし、どこの誰か分からないように匿名化～破棄することができません」とあり、匿名化とともに同意撤回の機会が失われることになる。しかし、計画書40p個人情報の保護では、「各実施医療機関で対応表を作成し」とあり、個人の特定は可能なはず、前記の一文は削除すべきではないか。	一般の立場 ご指摘の通り、削除いたしました。
5	指示・提案	研究計画書 P10 5.2(2)	無症候性の脳転移を有する症例は除外としない、となっておりますが、「無症候性」の判定は難しい場合もあると思います。登録前の造影頭部MRIを実施した上で、選択基準を定めた方がよいのではないかと思います。	医学専門家 施設の状況によってですが、頭部MRIの予約枠がなかなか取れない施設があります。頭部病変の評価をMRIに限定した場合、治療開始が遅れることが懸念されます。無症候性を分かりやすくするため、「神経学的所見を含めた身体所見で脳転移による症状を認める」を追記いたしました。
6	指示・提案	研究計画書 P28 13.5	スケジュールについて、治療開始4週以降は3週おきに検査が行われると理解しました。カルボプラチンの入っている導入療法は最大4コース行われる予定ですが、血液毒性などを観察する必要からもう少し検査を頻回に行う必要はないかどうか検討してください。	医学専門家 1コース目は入院、2コース目以降は通院で治療が行われると想定しています。本プロトコル治療で各患者さんに出やすい有害事象、重症度は、1コース目である程度予測が可能です。その予測に応じて、各患者さん毎に検査の頻度を検討するという方針で良いかと存じます。また、検査の頻度を多く規定すると、遠方の患者さんの負担が大きくなってしまいます。
7	質問	研究計画書 P30 15.1	重篤な有害事象の対応手順は「図15.1重篤な有害事象の報告の流れ」に記載するとされていますが、表と合わせて15.2項にまとめてはいかがでしょうか。	医学専門家 ご指摘の通り、図15.1を15.2項へ移動いたしました。
8	指示・提案	研究計画書 P36 16.7	主要評価項目について、ER PFSがどのような値になれば本治療法が有効であると判断するのか明記してください。	医学専門家 追記いたしました。
9	質問	研究計画書 P36 16.7	16.7 Extramuralについてどういう意味かご教示ください。	医学専門家 施設外効果判定委員会による中央判定です。追記いたしました。
10	指示・提案	研究計画書	ABCP療法は免疫チェックポイント阻害剤、殺細胞性抗がん剤、血管新生阻害剤という3種類の異なったスペクトラムの副作用が出てきますので、安全性の確保に万全を期す必要があると思います。研究計画書では4週目以降の血液検査は3週毎となっておりますが、化学療法の何日目になるでしょうか？IMPOWER150ではgrade3-4の発熱性好中球減少が8.4%にみられていますので、day15前後の血液検査が必要だと思いますが如何でしょうか？	医学専門家 4週目以降は29日目を指します。1コース目が終了する21日目までは1週毎の血液検査を実施し、以降は各コース開始前の血液検査による投与開始基準の確認を想定しております。ご指摘の通りday15周辺でnadirとなると予想され、1コース目では最低でも1週毎の血液検査を規定しております。2コース目以降は1コース目に出現した有害事象の種類、重症度に応じて血液検査日を検討する方針です。
11	指示・提案	研究計画書	文献5の対象はEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌で、文献9のIMpower150（研究計画書では“IMPOWER150”）の対象は非扁平上皮非小細胞肺癌で、本臨床研究の対象はEGFR遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌です。オシメルニブの適応（添付文書の適応の決定の根拠となる臨床試験の対象に拠ると考えられます）が「非扁平上皮非小細胞肺癌」であることから、IMpower150と本臨床研究の対象が「非扁平上皮非小細胞肺癌」であると推測します。研究計画書ではIMpower150に関連する記載が「非小細胞肺癌」と記載されていたりして、使い分けが不十分なようです。記載の整備をご検討ください。また、「非扁平上皮」であることの理由の追記もご検討ください。	医学専門家 ご指摘の通り、IMPOWER150は非扁平上皮非小細胞肺癌です。IMPOWER150に関する記載の非小細胞肺癌を非扁平上皮非小細胞肺癌に修正いたしました。また、ペバシズマブは扁平上皮非小細胞肺癌には保険適応がありません。1.2 試験治療の設定根拠に、その旨を追記いたしました。

12	指示・提案	研究計画書	付随研究への参加が任意なのか、研究計画書には明記されていません。説明文書には記載がありますが、研究計画書への追記をご検討されてはいかがでしょうか。	医学専門家	参加施設の都合や被験者の意思など状況により任意であるため、同意した症例のみ参加である旨を追記いたしました。
13	質問	研究計画書	IMpower150との差異について a. IMpower150試験ではStage IV or recurrent metastaticと記載されていますが、本臨床研究では、Stage IIIB/IIICが含まれ、「術後再発」と記載されています。本臨床研究では対象とするステージと再発時の状態が異なっていますが、その理由と妥当性についてはいかがでしょうか。 b. IMpower150試験ではinduction therapyが“four or six 21-day cycle”と記載されていますが、本臨床研究では4回となっています。4回に固定した理由はいかがでしょうか。	医学専門家	a. 日常診療においてはIIIB/IIIC、または術後再発症例で根治的な局所治療の適応が無い場合は、全身療法が選択されます。症例集積速度を考え、全身療法の適応となるIIIB/IIIC、術後再発症例も適格といたしました。 b. 近年のペバシズマブとプラチナ併用化学療法の導入療法は4コースで行われることが多くなっています（文献7参照）。パクリタキセルの有害事象の一つに神経毒性があり、パクリタキセルの総投与量が700mg/m ² を超えると重症度が増すことが知られています。5コース以上投与すると700mg/m ² を超えてしまい、神経毒性の重篤化が懸念されることから、本試験では4コースとしました。
14	質問	研究計画書	施設外効果判定委員会が奏効率の確認を行います。腫瘍内科、呼吸器内科、臨床腫瘍内科の医師で構成されています。放射線科医は参加していないようですが、画像読影能が十分に担保されているということによろしいでしょうか。肺内病変の評価だけでなく遠隔転移の判定もありますので気になりました。	医学専門家	治験を含めた臨床研究、日常診療での効果判定方法としてRECIST基準を広く用いており、判定には習熟しておりますので、特に放射線診断医のご参加は不要であると考えております。
15	質問	研究計画書	目標症例数を60例とされていますが、施設数は23施設あります。登録期間は1.5年であり、要件に合致する被験者候補者数は、年間どの程度見込まれていますか？	医学専門家	施設数は27施設で申請しており、今後36施設まで追加する見込みです。年間各施設で1-2例程度を見込んでおります。
16	質問	研究計画書	「研究分担医師リスト」には、責任医師1名～2名の施設が含まれています。いずれも製造販売はされていますが、3週間毎投与の可否や減量・休薬のご判断や、免疫チェックポイント阻害剤使用に伴う観察、生存調査等組まれており、安全な研究実施体制の構築をご検討いただくと良いのではないのでしょうか。	医学専門家	現在参加医師が少ない施設も分担医師を追加する予定でございます。またKick Off Meetingなどで施設の体制を構築すべく、分担医師を2名以上配置いただくよう、お話しいたします。
17	質問	研究計画書	他施設共同研究の位置づけであり、1施設当たりの人数が少ないので、施設間での研究手順、内容、評価基準等の統一化を担保することを検討願いたい。	医学専門家	Kick Off MeetingおよびBoost Up Meetingなどで継続的に作業手順を周知します。付随研究については処理手順を資材発送時に同封し、NEJのホームページで処理手順の動画を公開しています。腫瘍評価の統一については、Extramural Reviewをすることにより、ばらつきを減らすよう対応しております。
18	質問	研究計画書	中外製薬からNEJに資金が提供されますが、NEJと各施設の医師への資金提供はどのようになっていますか？	医学専門家	NEJと各施設とで受託研究契約を締結し、症例登録数に応じNEJから費用をお支払いいたします。
19	指示・提案	同意説明文書 P1 1 第2段落	「1 臨床試験とこの説明文書について」：「この臨床試験は、企業が中心となって行う研究（治験）ではなく、医師が研究者として主体的に行う臨床試験です。」の記載ですが、企業/医師あるいは治験/治験外の分類が混在しており、例えば医師が主体の場合には治験はないように読みとれます。記載を整備してはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
20	指示・提案	同意説明文書 P1 2 2行目	2 参加の自由について 「研究計画書の開示により、閲覧することができます」→意味が分からないでもないが、もう少しわかりやすいほうが良いと考えます。「研究計画書の開示手続きを経て・・・」といった形でしょうか。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
21	質問	同意説明文書 P2 4	「4 あなたの病気と治療について」：「他の臓器（肝臓・骨・脳）」と記載されています。正しい記載ですが、本臨床研究では脳転移は除外されますので、参加できると期待される恐れはないのでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
22	指示・提案	同意説明文書 P2～4 4及び5	説明のほとんどが、初回治療の患者さんを対象とした臨床試験の説明といっても過言ではありません。もう少し進行非小細胞肺がんの二次治療であることを説明してからでないかと患者さんに過度の期待を抱かせることとなりますので、進行非小細胞肺がんの二次治療の現状をもう少し丁寧に説明する必要がありますと思います。	医学専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
23	指示・提案	同意説明文書 P2 2参加の自由 について	P 2 3行目から 文脈を整理した方が理解しやすいと思います。 例えば これから、この試験についての詳しい説明をお読みになり、また、担当医から説明を受け、この研究の内容を理解し、ご参加いただける場合は、説明文書後ろにあります様式の「同意書」にサインをお願いいたします。 もし、この研究に同意し参加された後に参加を中止したいとお考えになりましたら、様式の「同意撤回書」にご記入のうえ、担当医に申し出てください。参加を中止しても、あなたにとって最前の医療（P 1 2の9を参考にしてください。）を提供します。 なお、「本研究への参加を同意し、そのあと同意を撤回した場合は、すでに採取した血液等の試や……その結果を廃棄できないことがあります。」	一般の立場	ご指摘の通り、文脈を整理いたしました。
24	指示・提案	同意説明文書 P7	P 7 下から8行目 この付随研究に参加された後にそのようにお考えになるようであれば……口頭 ↓ ↓ 分かりにくいので ↓ この付随研究に参加された後に、この研究への参加を中止したい場合は、付随研究……（同意撤回は口頭でない方が良いでしょう。）	一般の立場	ご指摘の通り、修正いたしました。

25	指示・提案	同意説明文書 P7 下から2行目	同意書の7/18ページ「あなたに……低いので」は不要で、「……必要です ので、あなたに個別に解析結果を開示することはありません。」としたらいか がでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
26	指示・提案	同意説明文書 P8～11	同意説明文書のP8からP11までの副作用の説明がABCPの副作用、ア テゾリズマブの副作用そして再びABCPの副作用となっていてわかりにくい です。	医学専門家	順番を変更いたしました。
27	指示・提案	同意説明文書 P9	非常に高い頻度で見られた副作用、高い頻度で見られた副作用等がその 頻度の数値も含め具体的に列挙されており、患者さんが意識しやすいよう な書きぶりになっていることは大変良いと思いました。	生命倫理・法 律の専門家	ありがとうございます。
28	質問	同意説明文書 P11	ABCPの表で、脱毛が「重い副作用の発現頻度」が「0」と記載されていま す。元の文献もその記載で、JCOG CTCAEではGr. 3/4がありません。記 載としては正しいのですが、Gr. 2が「他人にも容易にわかる50%以上の 脱毛」が定義ですので、患者からは、脱毛は軽度であると誤解される恐れ はないでしょうか。	医学専門家	脱毛に関しては、患者さんには特に良く説明する必要があると思っ ています。7.予想される副作用等についての項に脱毛に関する記 載を追記しました。
29	指示・提案	同意説明文書 P11	第二相試験であるので、副作用のチェックを十分に行うことができるよう、同 意書11ページのようなチェック表を準備することが必要と思われる。	医学専門家	キックオフミーティングで、副作用のチェックを十分に行うよう医師に 周知徹底いたします。
30	質問	同意説明文書 P12 8	8利益と不利益について「自覚症状はあなたご自身にしかわかりません」 の記載について、家族やまわりの方たちが先に気づくような症状もあるので はないかと思いました。	医学専門家	家族などで気づく症状もある旨、記載いたしました。
31	質問	同意説明文書 P12 9	「本試験に参加しない場合であっても同じ治療を受けることもできます」の 記載がありますが、参加しなくてもまったく同じ治療が受けられる場合もある ということでしょうか。試験の対象となる患者さんの中にはそのように 解釈をする方もいるのではないかと思います。	医学専門家	ご指摘の通りで、本治療は既に保険適応となっておりますため、全 く同じ治療を受けることが可能です。
32	指示・提案	同意説明文書 P13 13	13費用について 保険適応とならない探索的な検査についてだれが負担 するか明記してください。	医学専門家	第13項に追記いたしました。
33	指示・提案	同意説明文書 P13～14 15個 個人情報の取り扱い について	「特別な番号で管理・保存」とあるが、どこで、誰が、どのように管理・保存 するのか、対応表の管理等も含め具体的に示してほしい。	一般の立場	ご指摘の通り、追記いたしました。
34	質問	同意説明文書 P14 17	「17 データ・試料の二次利用について」：二次利用の場合には、その内 容が公開されることとなっています。現時点でどこかの機関のHPに決まっ ていれば記載が必要ですが、いかがでしょうか。 「二次利用」について、「内容を通知または公開します」とあるが、どのよう な方法で通知、公開するのか具体的に表記してほしい。	医学専門家 一般の立場	具体的な計画立案が現段階でないため、計画されたのちNEJSG および新潟大学のホームページで掲載の予定です。その旨説明文 書に表記いたしました。
35	質問	同意説明文書 P14	P 1 4 上から2行目、下から5行目に出てくる「適切な審査委員会」と は、どのような委員会が想定されますか。該当の正式な名称は記載できな いのでしょうか。	一般の立場	計画される試験の内容、その計画する時期によって、どの委員会 (倫理委員会なのかゲノム委員会なのかCRBなのか) が異なる ことを想定し、このような記載といたしました。
36	質問	同意説明文書 P15	10行目「個人的な利益を得ている」 具体的にはどのような利益でしょうか。 ※ 研究計画書の記載はこのままでよいとは思いますが、同意説明文書 では平易な内容の方が良いと思いました。	生命倫理・法 律の専門家	計画書、および説明文書に別紙Bを添付し、そちらに内容を記載 することにいたしました。
37	指示・提案	同意説明文書 P16	3行目「母親動物に投与すると異常が起こる」 →「胎児に」等異常が起こる客体を記載すべきだと思いました。	生命倫理・法 律の専門家	「胎仔」として記載しました。
38	質問	同意説明文書	2次利用について、本研究には参加するが2次利用は拒否するという選択 肢はないのでしょうか。可能ならば同意書に別項で、2次利用に対し、「同 意する」「同意しない」の項を設けた方がよいのではないかと。	一般の立場	現時点で2次利用の予定はなく、具体的にどのような解析が行わ れるのかわからない状況では患者さんも同意、非同意の正しい判 断が難しいのではないかと思います。
39	指示・提案	同意説明文書 付録①2/5ページ	健康被害に対する補償について (4) ①補償が受けられるかどうかは 臨床研究に設けられた判定委員会が判定する、となっておりますが、研究 計画書中に判定委員会の構成等具体的な記載をしたほうがよいのではな いでしょうか。	医学専門家	該当箇所は誤記のため削除いたします。主治医は本プロトコール 治療と因果関係の否定できない未知の健康被害を確認した場 合は、補償の申請を保険会社に行い、必要に応じ、主治医等に保 険会社が調査を行い、補償の対応を実施いたします。
40	指示・提案	同意説明文書 付録①2/5ページ	3 補償を受ける手続きについて ②「あなたやご家族の銀行口座をお聞 きしたりすることがありますのでご了承ください」 →突然銀行口座の話が出てきて違和感がありました。特殊詐欺が頻発し ている昨今、表現に工夫が必要になると思います（「文書で照会します」 等々具体的な方法や「電話（口頭）」でお尋ねすることは絶対にありませ ん。」など。）	生命倫理・法 律の専門家	ご指摘の通り、修正いたしました。
41	指示・提案	同意説明文書	説明文書の本文では「NEJ043」の記載はありません。付録①のタイトルが 「NEJ043試験に伴う健康被害に対する補償」では、分かり難いので整合 させてはいかがでしょうか。また、同意書には記載がありませんが、同意撤回 書と血液検体を用いた免疫細胞の解析と血管内皮増殖因子検査の同 意撤回書には記載があります。	医学専門家	説明文書の表紙、および同意書の研究課題名に（NEJ043） を追記いたしました。
42	指示・提案	同意書	説明する内容が量的にも質的にも多いので、やはり後日の紛争防止の観 点からは、説明に要した時間の記載が必要ではないかと思いました。	生命倫理・法 律の専門家	同意書の説明日を説明日時とし、説明開始～終了時間を説明 者が記載するように整備いたしました。

43	総評		【臨床研究の特徴】 進行EGFR遺伝子陽性非小細胞肺癌に対するEGFR-TKI使用後の標準治療はない。進行非扁平上皮非小細胞肺癌一次治療として既臨床試験（IMPOWER150）により有効性が示されたアテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ併用療法を、EGFR変異陽性肺癌という部分集団に対する治療効果を基に、EGFR遺伝子陽性肺癌における二次治療の可能性を検討する。	技術専門員	
44	総評		【注意すべき点】 ABPC療法におけるGrade3以上の治療関連有害事象が55.7%であることから、同治療を完遂することが出来る対象が絞られてくる可能性があり、十分なデータ収集が得られるかどうかについては注意が必要と思われる。	技術専門員	
45	総評		【考えられるメリット・デメリット】 メリット：前述の試験でEGFR遺伝子変異陽性患者への有効性が示唆されているため、EGFR変異肺癌に対する二次治療への可能性が探索され、標準治療の一つに位置付けられることが期待出来る。 デメリット：前述のごとく有害事象に留意が必要であるが、特にEGFR-TKI使用後の耐性または増悪患者を対象とするため、既臨床試験よりも強く生じる可能性には留意する必要がある。	技術専門員	
46	総評		【総評】 先行の臨床試験で有効性が示された治療を、現行で標準治療がないEGFR-TKI使用後の進行EGFR遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象として行い、標準治療の一つに位置付けられることが期待出来る。しかし、治療関連有害事象には留意が必要と考えられる。	技術専門員	
47	総評		興味深い治療戦略であり実施は妥当と判断します。既治療例に対する4剤併用は広範囲の重篤な副作用が予測されますので慎重に進めて頂きたいと思います。	医学専門家	
48	総評		本試験で有効性が明らかになれば治療法の確立に有用であり、実施する価値があると思います。進行期患者さんを対象とするため、有害事象の発現頻度が高いことが考えられますので十分な注意を払って患者さんの経過を見ていただきたいと思います。	医学専門家	
49	総評		安全な研究実施をお願いします。	医学専門家	
50	総評		よく計画された臨床試験です。	医学専門家	
51	総評		研究を行うことは特に差し支えないかと思えます。	医学専門家	
52	総評		とても必要な研究だと思います。	医学専門家	
53	総評		同意説明文書の内容が非常に充実しており、かつ、わかりやすい。他の臨床研究における文書起案に際しても大いに参考になると考えます。 技術専門員評価書にも記載の通り、本研究については、有害事象の発生可能性に留意すべきですが、有意義なものとなることを期待できます。	生命倫理・法律の専門家	
54	総評		EGFR遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌のEGFR-TKI後の二次療法を検討していく上で意義のある臨床研究です。指摘点もminorであり、実施に問題はないと考えられます。	医学専門家	
55	総評		研究計画書、説明文書など、非常に丁寧に書かれていると感じました。	生命倫理・法律の専門家	
56	誤記・不整合	同意説明文書 P6. 6 4) 研究計画書P28	表の欄外の、アスタリスク「PaO2又はSpO2のいずれか」とあります。プロトコルP28の表中には印がありますので、記載整備をお願いします。	医学専門家	* 1～3に変更、修正しました。
57	誤記・不整合	研究計画書 IV	略号および用語の定義一覧 → 一覧表	生命倫理・法律の専門家	修正いたしました。
58	誤記・不整合	研究計画書 P1 12行目	EGFR遺伝子陽性肺癌 → EGFR遺伝子変異陽性肺癌	医学専門家	追記いたしました。
59	誤記・不整合	研究計画書 P2 2.1	・下から2行目 発熱50例（8.2%）*→*は不要？	医学専門家	削除いたしました。
60	誤記・不整合	同意説明文書 P6 6 4)	・3行目 必要必要→必要	医学専門家	削除いたしました。
61	誤記・不整合	同意説明文書 P7 6 5)	参加を同意いただいた患者さんとあります。整備をお願いします。	医学専門家	修正いたしました。
62	誤記・不整合	同意説明文書 P10	糖尿病性ケトアシドーシス重複	医学専門家	削除いたしました。