

第16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7月19日（金）16：00～17：15

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 病棟12階 小会議室

【出席委員】 出席委員：上田，横山，長村，石上，鈴木，小池，櫻井，宮坂，種田，久保田

欠席委員：西條

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
6名	2名	2名	10名	男7女3	2/10	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：SP19004 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 呼吸器内科 氏名：小倉 高志
研究者側出席者	池田 慧
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年7月11日
技術専門員氏名	渡部 聡
結論	継続審査（簡便審査）
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></p> <p><u>指示・提案1</u>について</p> <p>委員(医学)：患者選択規準、適格規準に、「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」という条件を加えるべきではないか。</p> <p>申請者：ご指摘いただいた点について追加で記載した。</p> <p><u>指示・提案5</u>について</p> <p>委員(医学)：患者選択基準として規定されている肺機能検査の閾値はかなり重症例が含まれると思うが、安全性に問題はないか。</p> <p>申請者：低肺機能であることは急性憎悪のハイリスク予測因子であるが、実臨床においてこのような低肺機能の患者で化学療法を行わなければいけないケースというのは非常に多い。さらに、この基準を設定した理由は3つあり、1つは対象となる患者は小細胞肺癌であり、進展増殖が非常に早く、早期に治</p>	

療介入が優先される状況であること、二番目に、試験結果が広く臨床に一般化できることを意識して比較的重症例も含めたこと、三つ目は、現在行われている非小細胞肺癌を対象とした全国規模のランダム化第Ⅲ相試験の選択基準が同様の基準が用いられていること、がある。

指示・提案 9 について

委員 (医学)：除外基準について、①研究参加中に妊娠を希望する者も除外項目に含まれた方が良いと思う。

②妊娠を希望する者も研究対象者から除外するよう、同意説明文書も記載整備をお願いする。③「妊娠している可能性がある」の定義と、妊娠判定の方法について検査計画に記載整備をお願いする。④避妊について検討いただき記載整備をお願いする。

申請者：除外基準内に反映し、13)の表現を変更して「13) 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験のプロトコール治療中に妊娠を希望する場合。」とし、さらに 14)として、「本試験のプロトコール治療中の避妊に同意しない。」を追加した。また、説明同意文書 5(1) 対象 にも、「・ 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験の治療中に妊娠を希望される患者さん」という項を新たに追記した。

指示・提案 14 について

委員 (医学)：IPF の急性増悪の判断について、中央判定委員会ではなく、研究担当医師の判断による急性増悪発現割合も算出し副次評価項目に入れてはいかかがか。また、判定委員の増員も検討されては。

申請者：間質性肺炎の急性増悪の判定は極めて難しい作業で、過去の研究で間質性肺炎の専門家が急性増悪であるとしたものでも中央判定するとその半分が急性増悪でなかったとの報告もあり、専門家による急性増悪の判定は非常に重要である。このようなハイリスクの症例を対象とした試験になるので、早期中止基準の他にも安全性が懸念されるような事象が起きた時にはタイムリーな対応をすることが必要だと考えているが、タイムリーな対応がきっちりできる先生が多くはない。間質性肺炎に十分な画像上の知識があり、かつ、その肺癌の、肺臓炎に対しても造詣が深い先生となると、極めて限られ、適切な委員の候補というのがなかなかない。人数が増えることで逆に対応が遅れるという懸念もあると考えた、ベストと思われるこのような体制とした。

委員 (医学)：研究を行う先生方は、IPF の急性増悪と判断せずに、肺臓炎の有無を確認した時に、ストップするのか。この点は研究実施計画書に反映されているか。

申請者：軽くても急性増悪の診断基準に合致するような軽症なものも含めて全て報告義務としている。急性増悪かどうかを判定してもらうのではなく、肺野に変な陰影が出たものは全て中央に報告し、中央でタイムリーに吟味する形で最大限に安全性を担保している。研究計画書内にも緊急報告を要する事象というところに、肺臓炎というのを明記している。

委員 (医学)：急性増悪の発現日等を記載する旨は上の方に認められているが、その記載はどなたがされるのか。それはグレード 3 の発現日、報告日ということになるのか。

申請者：肺臓炎として報告されたものの中に急性増悪の有害事象が含まれることになるのでそういった形になる。

指示・提案 18 について

委員 (医学)：先に 18 番の確認をしたい。今回の 3 剤併用が安全であると判断する根拠はいかかがか。

申請者：今回用いる 3 剤の併用療法に関して安全性・有効性を検討した試験は過去にない。ただ、小細胞肺癌に関しては、ニンテダニブの単剤療法で **feasibility** がしっかり確認されている。さらにカルボプラチン、エトポシドに、ニンテダニブと類似のメカニズムを持つベバシズマブの上乗せ効果を見る試験が過去に報告されており、いずれも良好な忍容性が示されている。ベバシズマブ以外にも、VGF やマルチキナーゼインヒビターを併用する試験も行われていて、概ね良好な忍容性が示されている。小細胞肺癌以外では、間質性肺炎合併非小細胞肺癌を対象としてニンテダニブをカルボプラチンとナブパクリタキセルに上乗せするような試験が行われており、ヨーロッパではドセタキセルを初めとして抗がん剤としてもニンテダニブは併用療法として承認されている。数多くプラチナダブレットを中心とした殺細胞性抗がん剤とニンテダニブを併用としたデータ、もしくはカルボプラチン、エトポシドと、他の血管新生阻害剤を併用したデータは存在し、忍容性等々を勘案いたしまして、3 剤併用療法に関して、その忍容性自体には問題ないものと考えている。

委員 (医学)：併用療法の場合、**toxicity** が重なることが気になる。本試験の安全性について、**toxicity** が重なるかについて安全であることの証拠を、研究者がそのように判断した根拠を示さないといけないと思う。恐らく毒性としては重ならないだろうと思うので、それほど **dose** を落とす必要はないと思うが、そこに関して考察を入れては。

申請者：他のカルボプラチン、エトポシドと比較して、毒性が同等かむしろ強いと思われるプラチナダブレットとの併用試験が既に行われているが、その上でもそのような記載が必要か。

委員 (医学)：この記載が不適切という意図ではなく、申請者側が安全と判断した根拠やその推論について実施計画書等の中で具体的に記載が欲しいという意味であり、ご検討いただきたい。

申請者：了解した。

指示・提案 15 について

委員 (医学)：間質性肺炎の急性増悪および死亡例の頻度による試験の早期中止基準が記載されていない。治療関連死亡が出る可能性の高い試験なので、有害事象による早期中止基準は必要と思う。

申請者：指摘を受けて計画書内に早期中止基準を追記した。早期中止基準の 10 例が過ぎた後でも、安全性の懸念がある場合にはタイムリーに効果安全性評価委員会で審議をすることとした。さらに中間解析と試験の早期中止という項、早期中止基準の設定の項を追加した。

指示・提案 19 について

委員 (医学)：実地臨床に導入された場合、**IPF** 判定を一般化することが可能か。高度な専門的知識が必要であり、本治療により間質性肺炎の急性増悪リスクが増大する可能性があると思うが。

申請者：本来、間質性肺炎の最終的な診断は外科的肺生検による病理組織学的検討と、放射線科医、呼吸器の専門内科医による多職種での合議が推奨されている。しかし本研究の選択基準は **CT** による画像判定のみとしている。それは、日本ですと呼吸器内科医が間質性肺炎も肺癌も両方見ている先生が多いが、それでも間質性肺炎の必ずしも専門ではない先生が見てもわかるような比較的難しい基準のない画像のみの判定基準としている。さらに、本試験においては予後の悪い小細胞肺癌の治療が優先される状況であること、外科的肺生検まで行った病理の検討ができる施設は極めて限定されること、試験結果を広く一般化することを意識して、このような選択基準にしている。さらに、特発性肺線維症は

もっともハイリスクな間質性肺炎のパターンであるので、鑑別に迷うものというものもあるが、それが正確でなかったとしても、それによってその急性増悪のリスクを過小評価することは少なくともないだろうと考えている。

指示・提案 21 について

委員 (医学)：血液検査が投与から 3 週間後となっている。少なくとも 1 コース目は、より短い間隔での検査など、慎重なフォローが必要かと思うが。

申請者：今回、過去の試験デザインに倣いまして 3 週間後としているが、指摘された点は非常に重要な点と考えており、投与初期のみならず全経過中にて安全性に特別な注意を頂くよう、参加全施設に継続的に周知徹底し、参加施設も間質性合併肺癌の診療に経験値の高い病院をお願いしている。

質問 22 について

委員 (医学)：肺線維症急性増悪時の治療に関して規定する必要はないか。

申請者：計画書の中に「低酸素血症の程度に応じた酸素投与、副腎皮質ステロイド薬の投与を行う。感染による肺炎が否定できない場合には、抗生物質を併用する。重症例に対してはステロイドによる治療に加え、免疫抑制剤の投与を考慮する。また、ステロイド投与が長期化する場合には、ニューモシチス肺炎の発症抑制のためスルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与を検討する。」と追記した。

指示・提案 24 について

委員 (医学)：同意説明文書にて「人で検討することが必要になる」との部分について、もう少し具体的に表現した方がよいと思う。

申請者：該当箇所を、そもそも臨床試験とは、というところから記載するよう修正した。すなわち、「新しい治療法が広く使用されるまでには、治療の効果や安全性をきちんと確かめるため、決められたルールに従い、計画的に試験を行うことで、科学的に検証する必要があります。このような試験は、患者さんに対して行うので、臨床という言葉がついて「臨床試験」といいます。」とした。

指示・提案 30 について

委員 (医学)：同意説明文書にフォローアップの内容を示したほうが理解しやすいと思う。

申請者：わかりやすいように「しかし、併用した場合の安全性に関するデータは十分ではなく、本試験のように臨床試験の形をとって、スケジュールに従って定期的に検査を行い、有害事象発生時にも適切な対応ができるような準備を整えた上で、慎重にフォローアップを行うことが望ましいです。」というふうに詳細を追記した。

委員 (医学)：その他ご意見等なければ一旦申請者には退出していただき、委員のみで審査結果について審議する。

<申請者退出>

委員 (医学)：皆様の総評を拝見して、承認することは特段問題ないという理解だが、ただし、安全性についてはかなり留意する必要があると強く書かれている。早期中止基準も設定されているということや、被験者さんに対してもリスクについて十分に説明するようになっており、既存の研究から分かる安全性も周知されていくようなので、承認しても差し支えないかと思う。ただし質疑にあげられた点について修正を指示して、継続審査を行うことでよろしいか。修正の指示が明確であるので、異論なければ簡便審査にて対応する。

<意見なし>

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP19005
研究課題名	間質性肺炎を合併した進行・再発非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブの第II相試験(TORG1936/AMBITIOUS study)
研究責任医師	医療機関名：神奈川県立がんセンター 氏名：加藤 晃史
研究者側出席者	池田 慧
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年7月11日
技術専門員氏名	西條 康夫
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></p> <p><u>指示・提案 1</u>について</p> <p><u>委員 (医学)</u>：TORG の事務局やデータセンター等が中外製薬からの研究費の提供を受けているとのことだが、TORG の利益相反委員会構成メンバーの中に公正な委員が入っているのか確認したい。</p> <p><u>申請者</u>：TORG の利益相反委員会におきまして、委員長は製薬企業等から資金提供等を受けておらず公正な立場であることを確認している。</p> <p><u>指示・提案 2</u>について</p> <p><u>委員 (医学)</u>：IP の急性増悪による治療関連死亡が出る可能性があるが、試験の中止基準は早期中止基準のみで安全性は確保されるのか。</p> <p><u>申請者</u>：本試験においては、早期中止基準を設定している。先ほどの試験と同様の基準にはなるが、軽症でも病初期の IP 急性増悪の可能性のあるものに関しては、因果関係を問わず報告するよう規定している。また、設定された早期中止基準のタイミング以外でも安全性の懸念が生じた際には研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができるという旨を記載した。これにより一定の安全性を担保できるものと考えている。</p>	

指示・提案 4 について

委員（医学）：従来の治療では生存期間は長くないようだが、緩和医療のみの場合と比較して、本治療法によりどの程度予後を改善させることが期待できるのか。

申請者：間質性肺炎の合併例は非合併の進行非小細胞肺癌と比較しても予後の悪い集団と考えられている。2次治療以降になった場合の1年生存率は過去の報告を見ると抗がん剤治療をしても10%程度と報告されており、緩和医療の厳密なデータはないが、これよりもっと少ないというのは確実である。免疫チェックポイント阻害剤は、従来の殺細胞抗がん剤と比較して、奏効例では長期の生存が期待できるのが特徴である。さらに、過去のいくつかの研究から間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌は非合併例よりも免疫チェックポイント阻害薬への期待が大きい集団である可能性が示唆されている。そのため、40%程度の1年生存率が期待できると考えており、本研究ではリスクのある症例を対象とするのでそれ位のベネフィットはないといけないと考えて計画している。

指示・提案 12 について

委員（医学）：「プロトコール治療を中止した場合、肺癌の増悪（PD）、再発を確認するまでは肺癌に対する抗癌剤治療は原則として実施しない。」という規定をされている理由は。また、この規定は被験者希望があれば適用されないことも含めて同意説明文書にも追記してほしい。

申請者：できる限り本剤の有効性を正確に評価するためという理由だが、それが患者の不利益につながるものがあってはいけないので、計画書内にもこの記載の後に「ただし、患者の希望および利益を優先する場合はこの限りではない」と記載している。同意説明文書に反映されていなかったので6. 4) 試験治療の中止、の項に『※プロトコール治療を毒性または患者さんからの希望で中止した場合、肺癌の増悪・再発を確認するまでは肺癌に対する抗癌剤治療は原則として実施しませんが、患者さんの希望や利益を優先する場合はこの限りではありません。』と追記した。

指示・提案 14 について

委員（医学）：本試験で得られる遺伝子変異情報やその治療効果との関係は開示しないとあり、同意説明文書にもその説明がある。incidental findings の開示は倫理的な議論の一つの焦点になっているが、研究者が今回、「原則不開示」の方針を採用した根拠となる法律やガイドライン等は何か。

申請者：この件に関して複数のエキスパートの先生にご意見を伺い、更にLC-SCRUMという試験の研究計画書・同意説明文書を参考にこのような記載を作成した。まずヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針があるが、こちらでは体細胞変異を対象とする研究はゲノム指針の対象にならないことが明記されており、本試験は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に通常従うことになる。

また本研究で使用する遺伝子パネルは薬事承認を受けておらず研究用である。さらに、本研究では血液の検査によるゲノム検査はせず、組織だけが、参照配列として当該被験者の正常ゲノムを同時に直接解析するものではないので、生殖細胞系列の遺伝子異常の検出に関し精度や確実性の点で、極めて信頼性に乏しいと複数のエキスパートの先生の共通の意見であった。これらの理由から、原則として情報の開示はしないということを記載した。しかし得られた偶発的所見が臨床的に重要と考えられる場合には、研究事務局は担当医と相談の上、患者及びその家族の状況や希望、当該施設の診療体制などを十分に考慮して、結果を開示するか否かを検討する。なお患者及び家族へ結果を開示する場合には、その方

法を慎重に検討するという形で記載している。

指示・提案 26 について

委員 (医学) : 『偶発的に患者さん本人もしくは血縁者の生命に重大な影響を与えるような、生殖細胞系列の遺伝子異常を疑う所見が・・・』の記載は、やや刺激が強すぎ、また、遺伝に基づく疾患の発生の概念が伝わりにくく、検討されてはいかがか。

「『なお、本研究は・・・』以下の説明文→研究計画書の方も拝見しましたが、『生命に重大な影響を与えるような、生殖細胞系列の遺伝子異常』とはどのような事象であるのか具体的に説明した方がよいと思われた。」

「遺伝子解析の項があるが、別途各施設における遺伝子倫理委員会の承認は必要ないか。説明書では具体的な解析の手順、試料、データの管理、個人情報の保護等についてほとんど触れられていない。具体的かつ丁寧な説明が必要なのではないか。」

申請者 : 指摘を受けて、追記や修正をした。まず同意説明文書中に関し『解析の結果、極めて低頻度ながら、偶発的に、患者さん本人もしくは血縁者の身体的特徴や体質の違いを生み出すほか、病気のなりやすさにつながるような、生まれつきもっている（生殖細胞系列の）遺伝子異常を疑う所見が得られる可能性があります。』と記載を訂正した。先ほども言及したが、本研究のゲノム検査はゲノム指針に該当しないと考えており、人対象の倫理指針に従う。そのため、各施設における遺伝子倫理委員会の承認は不要と考えている。更に解析手順に具体的内容の記載がないとの指摘をいただき、『提供いただいた腫瘍組織を用いて、（一部略）一度に複数の遺伝子変化を調べる検査システムによって測定を行います。ただ、同意をいただいた場合でも腫瘍組織の量が十分でない場合は、行えないこともあることをご了承ください。提供いただいた腫瘍検体は、神奈川県がんセンター臨床研究所にて、遮光室温下で保存いたします。腫瘍検体保存場所のセキュリティは臨床研究所入り口のオートロック、及び研究室の入り口の施錠により保たれます。』と追記した。

委員 (医学) : 文言の説明を簡単にしたとのことだが、それでもやはり難しい用語が含まれている印象は受ける。しかし用語の簡略な説明には限界があることも理解できるので同意説明を取られる際にはできるだけかみ砕いた説明で、質問があった場合には適宜対応するよう努めていただきたい。

指示・提案 29 について

委員 (医学) : 間質性肺炎を合併している患者さんに対し、添付文書には『慎重投与』、厚生労働省の最適使用推進ガイドラインには『他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる』となっている旨の説明があるが、なぜそのような慎重な記載になっているのか、説明を付すべきではないか。

申請者 : 同意説明文書内に反映した。「治療歴のある進行非小細胞肺がんの患者さんを対象としたアテゾリズマブの国際第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）をはじめ、アテゾリズマブに関連したこれまでの試験では、すべて間質性肺炎合併例は除外されています。そのため、間質性肺炎を合併している患者さんに対しては、安全性が十分に確認されていないため、添付文書には『慎重投与』、厚生労働省の最適使用推進ガイドラインには『他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる』と記載されています。」というふうに追記した。

指示・提案 31について

委員（医学）：副作用について記載した同意説明文書 10 ページ 2)の表はむしろ副作用が少ないと誤解される懸念がありそうに思える。また、本研究は間質性肺炎の発生が低減される可能性を示しているため、この記載では、本剤では間質性肺炎のリスクの認識を弱める恐れはないか。また、免疫チェックポイント阻害剤特有の副作用への言及が少ないように思えるがいかがか。

申請者：表は、ホームページ上で開示されている中外製薬作成のアテゾリズマブの適正使用ガイドラインから抜粋してきた。横軸の最大値を 100 ではなく、50 に縮めてあることによって、むしろ有害事象の頻度が稀なものも含めて少なくとも視覚的にわかりやすくなっていると考えてこの表を使った。OAK 試験における肺臓炎は、実際に比較的低頻度であり、複数の前向き試験を統合解析したメタ解析でも、ニボルマブやペンブロリズマブと言われる先行の抗 PD-1 ごとと比較し、免疫関連有害事象の頻度が低い可能性が示唆されているのは間違いない。免疫関連有害事象に関する説明が不足していると考え、7.2.副作用の項に、『アテゾリズマブは、従来の殺細胞性の抗がん剤とは異なる作用機序を持つため、副作用も異なります。一般的に、アテゾリズマブを含む免疫チェックポイント阻害剤による免疫抑制の解除に伴う副作用は、がん細胞に対する免疫反応が強くなるのと同時に、通常体内で起こっている免疫反応も過剰になることで起こります。このような副作用は自己免疫疾患に類似した症状を呈し、免疫関連有害事象と呼ばれます。免疫関連有害事象としては、以下のようなものが知られていません』と追記した。

委員（医学）：今回の図が比較的色彩の薄いものと色の濃いものとあり、どうしても色の濃い方に目が行ってしまっていて、有害事象が非常に少ないのではないかという印象を受ける可能性もあるのではないかと考える。この図を使うべきではないという指摘ではないものの検討していただきたい。

申請者：参加施設にも先ほどと同じように十分に注意ないし説明者への徹底というところを注意喚起するように、こちらとして十分心がけたい。

委員（医学）：抜粋した意見は以上だが、追加の意見はないか。それと先ほど SP19004 と同様の議事応答につきましては割愛したが、そちらの方もよろしいか。

<申請者退出>

委員（医学）：申請者には退席いただいたので委員のみで審議したい事項があればお願いしたい。先ほどと同様、試験を実施しても差し支えないが、やはり安全性の懸念はあるので、これについては早期中止基準なども入っており、適宜効果安全性委員会などでの検討も行うということなので、承認しても差し支えないということでもよろしいか。内容についても変更指示はなかったように思う。

<意見なし>

委員（医学）：では承認としたい。

<審議終了>

【議題 3】

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7月12日
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>事務局</u>： 選択基準に局所進行化学放射線治療法の条件が書いてなかったが、明示するように加筆をし、それに伴う変更も行われている。施設追加、COI 追加、人事変更、誤記訂正、管理者実施許可、記載整備等々についても修正点がある。</p> <p><u>委員 (医学)</u>： これは未治療症例を対象とした試験だったはずだが、化学放射線治療後も入るとのことか。</p> <p><u>事務局</u>： 計画書にはこの記載が追加されている(スライドにて提示)。</p> <p><u>委員 (医学)</u>： わかりました。</p> <p><u>委員 (医学)</u>： よろしければ承認とする。</p>	

【議題 4】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18010
研究課題名	周術期の不安や痛みに対する抑肝散の効果を調査するための前向き無作為化比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 麻酔科 教授 氏名：馬場 洋
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年7月4日
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>事務局</u>： 人事変更、管理者実施許可、誤記修正、記載整備といった内容である。</p> <p><u>委員 (医学)</u>： よろしいか。では承認とする。</p>	

【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 7月 15日
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：効果安全性評価委員会の手順書における研究名称の誤記訂正と、冠動脈 CT 手順書のスコアの算出方法など解析の詳細について詳細に記載したとのことである。 委員 (医学)：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：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—
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 特任助教 氏名：植木 雄志
研究者側出席者	—
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2019年 7月 4日
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：完遂率の計算の詳細、画像検査で全ての MRI と CT と 3 つくらいモダリティすべて必要と読めるところを、いずれかでよいというように変更するなど、評価方法の詳細を追記した。あとはスケジュールを実診療の実態に合わせて変更したとのことである。 委員 (医学)：現実に即した変更と読めるが、よろしいか。それでは承認とする。	

【議題 7】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP19002
研究課題名	慢性腎臓病患者における治療用特殊食品（低たんぱく質米）の使用が腎機能低下速度に与える効果に関する多施設共同無作為化比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 教授 氏名：成田 一衛
研究者側出席者	—
資料受取年月日	2019年 7月 16日

(審査依頼書作成日)	
技術専門員氏名	—
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：実施計画を j RCT に登録する際に、研究の進捗状況を「募集中」にするべきと指摘を受けたことに伴う変更である。	
委員 (医学)：承認ということによろしいか。審査は以上で終了とする。	

【事務連絡】

以下、事務局より案内した。

- 継続審議中の案件に関する状況報告
- 厚労省の模擬審査および実地調査について
- 医学系大学倫理委員会連絡会議(LAMSEC)の報告、地方研修会の予告
- 次回以降のスケジュール

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：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）

				研究者回答
1	指示・提案	同意説明文書 p2 3. 研究計画書 p14 5.	同意説明文書（p.2、「3あなたの病気について」）に、「あなたの病気は、担当医師が説明したとおり、肺がんです。肺がんには、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんなどの非小細胞肺癌と小細胞肺癌とに区別されますが、あなたの肺がんは非小細胞肺癌と診断されています」等とあります。これについて、病名・病状の告知の主な部分は、 <u>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）</u> ことが大前提だと思います。したがって、研究計画書（p.14）「5.患者選択規準/5.1.適格規準」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」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 重要なご指摘ありがとうございます。0.5.主な適格基準、および、5.1.適格基準に、『10) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている』を追加致しました。
2	指示・提案	研究計画書 同意説明文書	本試験の主要評価項目は投与時の安全性と認識しています。本試験は第一相試験に当たらないと判断した理由について説明してください。	医学専門家 本試験の主要評価項目は、あくまで“既存の間質性肺炎の急性増悪を惹起する可能性”を評価するもので、一般的に第I相試験で検証されるような忍容性や安全用量の範囲を検討するものではない、と考えています。 カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブを上乗せした3剤併用療法の安全性・有効性を検討した試験は過去にありませんが、これまで、小細胞肺癌では、カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブと同種の血管新生阻害薬・ベバシズマブの上乗せ効果を見る試験が過去に3つ報告され、いずれも良好な忍容性が示されています。また、小細胞肺癌以外でも、現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+ナパブリタキセルとニンテダニブの併用療法のランダム化試験（J-SONIC試験）をはじめ、ニンテダニブはプラチナドレットやドセタキセルなど多くの抗がん剤との併用療法の試験が行われ、良好な忍容性が示されています。これらの結果から、カルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブの3剤併用療法に関しては、その忍容性自体には問題ないものと考えており、本試験は第II相試験として計画しました。
3	質問	研究計画書 p27~28 同意説明文書 p7~8	治療開始後と最終投与後は、各コース毎でしょうか、それとも治療全体でしょうか。	医学専門家 質問ありがとうございます。治療全体を指しております。 スタディーカレンダーにおける「治療開始後6週毎」は、治療開始日を起算日として6週毎に腫瘍縮小効果を画像評価する、という意味です。 「最終投与後4週後」は、カルボプラチン・エトポシドの最終投与日から4週（-1週）後のタイミングを指しています。
4	指示・提案	研究計画書 p8 2.2.4	小細胞肺癌に対するこれまでの血管新生阻害剤およびニンテダニブの有効性は示されていないと読み取れますが、今回の併用療法で抗腫瘍効果の増強を期待する根拠は何でしょうか？	医学専門家 他の多くのVEGFを標的とした抗体やマルチキナーゼ・インヒビターと同様に、ニンテダニブは、単剤での有効性は限定的ですが、殺細胞性抗がん剤との併用で真価を発揮するものと考えております。 2.2.4.でお示したように、小細胞肺癌細胞では、VEGFR-2やVEGFR-3、PDGFRが過剰発現しており、それが豊富な腫瘍血管新生や不良な予後に関連すると考えられているため、VEGFを標的とした抗体やマルチキナーゼ・インヒビターを用いた試験がこれまでにいくつか行われてきました。抗VEGF抗体ベバシズマブは、シスプラチンないしカルボプラチン+エトポシドへの上乗せ効果を見るランダム化比較試験では、生存期間の有意な延長は示せていないものの、無増悪生存期間・奏効率の改善が見られています。そのため、副次的評価項目ではありますが、抗腫瘍効果の増強も期待できるものと考えております。
5	指示・提案	研究計画書 P15 5.1 5)	患者選択規準5) 肺機能検査で%FVC \geq 50%、%DLco \geq 30%、SpO ₂ \geq 90%はかなり重症例が含まれると思いますが、安全性に問題はないでしょうか？ これまでの研究では%VC70%以下の症例に急性増悪の可能性が高いようです。	医学専門家 重要なご指摘ありがとうございます。 本試験では、（1）対象となる患者は予後への影響がより大きい小細胞肺癌の治療が優先される状況であること、（2）試験の結果が出た後に広く用いられることを意識したこと、そして、（3）現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+ナパブリタキセルとニンテダニブの併用療法のランダム化試験（J-SONIC試験）でも同様の基準が用いられていること、から、このような選択基準を設定しております。
6	質問	研究計画書 P10 2.4.	登録数設定根拠：自然経過の急性増悪率8-14%は、2.1.2の記載の5-20%と数値が異なります。また、2.4.のプラチナは、シスプラチン+カルボプラチンと推測しますが、2.2.2ではカルボプラチン群のほうが急性増悪は低いようです。プラチナを基に設定しても本臨床研究では支障はないのでしょうか。	医学専門家 『IPFは自然経過でも1年間に8-14%が急性増悪を発症する』の文言は唐突で混乱を招くため、削除しました。 シスプラチンとカルボプラチンの急性増悪のリスクに関しては報告によりまちまちであり、合わせて検討されているものも多いため、ここではプラチナとしてまとめて設定しました。
7	指示・提案	研究計画書 P16 5.2 10)	5.2 除外基準 10) ②放射線療法について、間質性肺炎合併患者では、限局型でも行えない旨の記載もありますが（2.1.2）、放射線療法が想定されるのかどうか再度確認ください。	医学専門家 間質性肺炎の合併があっても、肺野が照射野に含まれない姑息的（緩和）照射は行われることがあります。また、一部のアクティブな施設では肺野に放射線が当たる放射線治療が行われるケースもあるようです。
8	質問	研究計画書 P16 5.2 10)	5.2除外基準 10) ⑥タルク、OK432については化学療法に含まれないのでしょうか。	医学専門家 局所への注入療法であり、含みません。
9	指示・提案	研究計画書 P16 5.2除外基準	5.2除外基準 13)妊婦、授乳日及び妊娠している可能性がある・妊婦及び妊娠している可能性がある者については、プロトコルの除外基準に記載されていますが、①研究参加中に妊娠を希望する者も除外項目に含まれた方が良いと思います。②妊娠を希望する者も研究対象者から除外すべきであり、同意説明文書内の記載整備をお願いします。③「妊娠している可能性がある」の定義と、妊娠判定の方法に検査計画があるならば検体（尿・血）採取のタイミングとともに記載整備をお願いします。⑤避妊について検討いただき記載整備をお願いします。	医学専門家 重要なご指摘を頂き、ありがとうございます。ご指摘の内容を踏まえ、以下を実施計画書5.2.除外基準に追加致しました。 『13) 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験のプロトコル治療中に妊娠を希望する場合。 14) 本試験のプロトコル治療中の避妊に同意しない。』 また、説明同意文書 5(1) 対象 にも、以下を追記致しました。 『・妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験の治療中に妊娠を希望される患者さん』
10	質問	研究計画書 P18 6.5	6.5.1開始基準について、第1コース開始時に38度を超える発熱が見られた患者に対する投与はどうか取り扱うか説明してください。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。1コース目は登録時の臨床検査値を持って投与可能ですが、発熱がある場合は延期すべきと判断いたします。 【なお、「コース開始規準」の臨床検査値は第1コース開始時には適用しない。】と臨床検査値を追記いたしました。

11	質問	研究計画書 P18 表6.5.2. b	表6.5.2. b 1段階減量及び2段階減量のカルボおよびエトボの用量は75歳未満、以上で同様となっていますが、それでよいかどうかご確認ください。	医学専門家	これよりよいと思います。
12	質問	研究計画書 P21 6.7.2	HOT療法は併用可能かどうか説明してください。またステロイドの増量などは可能でしょうか。	医学専門家	5.1.適格基準(9)@で、SpO2≥90% (room air) を規定しておりますので、安静時にも酸素を要する方は原則除外されます。しかし、間質性肺炎では拡散能低下により労作時のみ低酸素血症をきたしたり、呼吸補助筋力低下により強い呼吸困難感を訴える患者がおり、そのような方に対する労作時の酸素使用については許容します。 本試験で対象となる間質性肺炎は特発性肺線維症であり、急性増悪以外の理由で、高容量のステロイドが治療において必要になることはありません。それでも、経過中に自然な経過で間質性肺炎が悪化する可能性はあり、主治医がステロイドの増量が妥当と判断した場合については、許容する方針です。
13	質問	研究計画書 P25 8.1.3 5)	ベースラインのマーカ―はKL-6のみですが、BNP、ペーラDグルカンのベースライン値を測定する必要性について検討してください。	医学専門家	ご指摘の通り、いずれの検査データもベースラインの値があるに越したことはないのですが、BNPおよびβ-Dグルカンに関しては、診療報酬上の問題もあり、発症していない・疑われる病名のない可能性が高いベースラインの状況での検査を必須にするのは困難と考えました。
14	指示・提案	研究計画書 P35 10.2	IPFの急性増悪の判断は中央判定委員会で確認するとの記載がありますが、委員は1人であり、研究担当医師の判断と異なる症例数が多いようであれば、いろいろなバイアスが入ったとみなされ結果解釈が困難になるかと思えます。そのようなバイアスがなかったことを示すために研究担当医師の判断による急性増悪発現割合も算出し副次評価項目に入れてはいかがでしょうか。また、判定委員の増員も検討されてはいかがでしょうか。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。運営委員会の意見を伺った上で、検討させていただきます。
15	指示・提案	研究計画書 P40 11.2	11.2.に間質性肺炎の急性増悪および死亡例の頻度による試験の早期中止基準が記載されていません。治療関連死亡が出る可能性の高い試験ですので、有害事象による早期中止基準は必要と思います。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。 4.2.肺臓炎とIP急性増悪の区別 の項を追加いたしました。『プロトコル治療中または追跡期間中に肺野に新規の陰影が出現し、感染や心不全・過剰輸液、癌性リンパ管症の増悪がないと主治医が判断したものを、本試験における肺臓炎と定義する。その中で、以下4.3に明記する定義をすべて満たし、かつ中央判定により既存のIPの急性増悪と判断されたものを、本試験におけるIP急性増悪のイベントとして扱う。』 9.4.2.(1)に以下を追記しました。『また、本試験において最も注意を要する有害事象である肺臓炎に関して、ストップルールを設定する（18-2. ストップルールを設定を参照）。10例登録の時点で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認める肺臓炎が3例以上あった場合は、効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する。また、10例登録後も、必要に応じて研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができる。』 11.2. 中間解析と試験の早期中止 の項に追記しました。『本試験では、研究期間内の安全性担保のため、ストップルールを設定する（18.2.ストップルールを設定を参照）。』 18.2.ストップルールを設定 の項を追加いたしました。『本試験では、プロトコル治療中または追跡期間中に発生した肺臓炎で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認めるものは、因果関係を問わず報告することとしている（9.3.1.緊急報告を参照）。 10例登録の時点で、Grade3以上、もしくは、Grade3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認める肺臓炎の報告が3例以上あった場合は、効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する（その間、試験への登録は中断しない）。』
16	質問	研究計画書	本臨床研究は3剤での併用療法でその安全性に関しては臨床試験がなされていません（あるいは記載されていません）。中途での安全性を検討する中間解析あるいはストップルールの策定は必要ないでしょうか。	医学専門家	上記のような対応を行いました。
17	質問	研究計画書	除外基準では「有症状の脳転移や髄膜炎を有する」が該当となっています。検査では、登録前に脳造影MRIまたは脳造影CTが必須となっていますが、どのような目的でしょうか。	医学専門家	ご意見ありがとうございます。登録前28日以内の脳造影MRIないしCTを必須とすることで、できるだけ登録直前の頭蓋内病変の状況を把握できれば、と考えております。
18	質問	研究計画書	今回の3剤併用の報告はありますか。本併用療法のデータが示されていませんが、併用療法として安全であると判断する根拠はありますか。	医学専門家	カルボプラチン+エトボシドにニンテダニブを上乗せした3剤併用療法の安全性・有効性を検討した試験は過去にありませんが、これまで、小細胞肺癌では、カルボプラチン+エトボシドにニンテダニブと同種の血管新生阻害薬・ベバシズマブの上乗せ効果を見る試験が過去に3つ報告報告され、いずれも良好な忍容性が示されています。また、小細胞肺癌以外でも、現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+ナバクタクセルとニンテダニブの併用療法のランダム化試験（J-SONIC試験）をはじめ、ニンテダニブはプラチナナブレットやドセタキセルなど多くの抗がん剤との併用療法の試験が行われ、良好な忍容性が示されています。これらの結果から、カルボプラチン+エトボシド+ニンテダニブの3剤併用療法に関しては、その忍容性自体には問題ないものと考えております。
19	質問	研究計画書	この結果が有望であって、実地臨床に導入された場合、IPF判定を一般化することが可能でしょうか。高度な専門的知識が必要に思いますが、そうすると本治療による間質性肺炎の急性増悪のリスクが増大する可能性があると思いますが如何でしょうか？	医学専門家	本来、間質性肺炎の最終診断には、外科的肺生検による病理組織学的検討と、呼吸器専門医・放射線専門医・病理専門医によるmultidisciplinary discussionが推奨されています [Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(6): 733-48.]。 しかし、本試験では、(1) 対象となる患者は予後への影響がより大きい小細胞肺癌の治療が優先される状況であること、(2) 外科的肺生検ができる施設は極めて限定されていること、そしてなにより、(3) 試験の結果が出た後の一般化を意識して、間質性肺炎の存在診断やパターン分類は、主治医による高分解能CTの画像所見のみでの判定、としております。 よって、本試験における選択基準は、必ずしも間質性肺炎の専門ではない多くの病院の実地臨床に即したものであり、急性増悪のリスクを過小評価する可能性は低い、と考えています。

20	質問	研究計画書	登録時のIPF判定は主治医と思われませんが、バラツキはありませんか？	医学専門家	本来、間質性肺炎の最終診断には、外科的肺生検による病理組織学的検討と、呼吸器専門医・放射線専門医・病理専門医によるmultidisciplinary discussionが推奨されています [Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(6): 733-48.]。 しかし、本試験では、試験の結果が出た後の一般化を意識して、間質性肺炎の存在診断やパターン分類は、主治医による高分解能CTの画像所見のみでの判定、としております。よって、むしろばらつくことを前提に、必ずしも間質性肺炎の専門ではない多くの病院の実地臨床に即したものだと考えています。
21	指示・提案	研究計画書	治療に伴い、様々な有害事象が出現する可能性があると思われませんが、血液検査が投与から3週間後となっております。少なくとも1コース目は、より短い間隔での検査など、慎重なフォローが必要かと思うのですが。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。規定の検査は、多くのプラチナダブルットの試験に倣って3週間後としておりますが、非常に重要な点と考えており、投与初期のみならず全経過中において安全性についての特別な注意を頂くよう、参加全施設に継続的に周知徹底いたします。
22	質問	研究計画書	肺線維症急性増悪時の治療に関して規定する必要はないのでしょうか。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。6.7.1.推奨される併用療法・支持療法 の項に、以下の文章を追記いたしました。 『間質性肺炎の急性増悪に対する治療 ・ 低酸素血症の程度に応じた酸素投与、副腎皮質ステロイド薬の投与を行う。感染による肺炎が否定できない場合には、抗生物質を併用する。 ・ 重症例に対してはステロイドによる治療に加え、免疫抑制剤（シクロホスファミド、タクロリムス、シクロスポリン）の投与を考慮する。また、ステロイド投与が長期化する場合には、ニューモシスチス肺炎の発症抑制のためスルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与を検討する。』
23	指示・提案	同意説明文書 p2 2.	p2の2.あなたの病気については、まずあなたがIPFを合併した小細胞肺がんであることを説明するべきだと思います。そうでないとその後のIPFの説明が唐突です。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。3.あなたの病気 に、以下を追記しました。 『加えて、あなたの肺には、“間質性肺炎”の所見が見られます。』
24	指示・提案	同意説明文書 p2 2.	2ページ「2 臨床試験について」 「人で検討することが必要になる」 →SP19005でも指摘しましたが、もう少し具体的に表現した方がよろしいと思います。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。該当箇所を以下のように具体的かつわかりやすく修正いたしました。 『新しい治療法が広く使用されるまでには、治療の効果や安全性をきちんと確かめるため、決められたルールに従い、計画的に試験を行うことで、科学的に検証する必要があります。このような試験は、患者さんに対して行うので、臨床という言葉がついて「臨床試験」といいます。』
25	指示・提案	同意説明文書 p2 2.第2段落2行目	「私たち自身も次の世代に新しい治療法を提供する必要があります」 → 必要があるという表現に若干の違和感がありました。この部分は削除して、次の文とつなげて意味は通じるとします。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘頂いた通り、『私たち自身も次の世代に新しい治療法を提供する必要があります。』の一文は削除いたしました。
26	指示・提案	同意説明文書 p4	9行目と13行目にIP急性増悪の頻度が記載されていますが、急性増悪例の転帰の記載がありません。死亡例の有無程度は記載すべきではないでしょうか？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。以下のように追記いたしました。 『そして、急性増悪を発症した患者さんの致死率は、報告によりばらつきはあるものの、30-50%とされています。』
27	指示・提案	同意説明文書 p5 5.2)	安全性と有効性を検証することを目的にはしていないのではないのでしょうか。主要評価項目は安全性で、あくまでも忍容性を見る研究ではないのでしょうか。	医学専門家	主要評価項目として安全性を、副次評価項目として有効性も含め検証します。文章を下記のように修正しました。 『本臨床試験は、特発性肺線維症を合併し、外科的切除ができない小細胞肺がんの患者さんを対象として、カルボプラチン+エトポシド+ニンテグニブ併用療法の安全性を検証し、有効性についても併せて検証することを目的としています。』
28	質問	同意説明文書 p6 5.3)治療法	①治療法の詳細 「・・・投与を3週間毎に1回行い、治療効果が確認され・・・」との記述がありますが、抗がん剤投与1コースでも治療効果は確認されるものですか？ また、効果が確認されなく、副作用が許容範囲を超えた場合は1コースで中止となるのでしょうか？	一般の立場	ご質問ありがとうございます。有効性に関しては、治療経過中、各コース毎に胸部X線、6週間毎に胸腹部CTを撮影して、治療効果を確認します。また、許容できない副作用が出現した場合、1コースで終了することになる可能性はあります。該当箇所の記載を、わかりやすいように修正致しました。 『カルボプラチン（1日目）とエトポシド（1、2、3日目）の2種類の抗がん剤の投与を3週間毎に1回（1コースと数えます）行います。各コース毎に胸部X線、6週間（2コース）毎に胸腹部CTを撮影して治療効果を確認し、副作用が許容範囲内であれば4コース行います。』
29	指示・提案	同意説明文書 p7 5.3) ②	②有効性、副作用等の管理と観察、及び試験のスケジュール ・(上から6行目)またこの試験が終了し・・・可能な限り調査させていただくとあります。被験者に協力依頼事項の具体的な方法について記載整備をお願いします。また項目はスケジュール表中にもあ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。5(3)②有効性、副作用などの管理と観察 の項と、スケジュール表の欄外に、以下を追記いたしました。 『また、この試験が終了し、あなたが、他の医療施設で治療されたり、自宅で過ごされたりされる場合でも、ご本人・ご家族様へ直接お電話をさせて頂くなどして、あなたの病状を可能な限り調査させていただくことがあります。』
30	指示・提案	同意説明文書 p7 5.3) ②	② 有効性、副作用などの管理と観察 最後の2行（P7） 「・・・本試験のように臨床試験の形をとって、慎重なフォローアップを行うことが望ましいです。」とありますが、患者の理解のため、フォローアップの内容を示したほうが理解しやすいと思います。	一般の立場	重要なお指摘ありがとうございます。詳細を追記いたしました。 『しかし、併用した場合の安全性に関するデータはなく、本試験のように臨床試験の形をとって、スケジュールに従って定期的に検査を行い、有害事象発生時にも適切な対応ができるような準備を整えた上で、慎重にフォローアップを行うことが望ましいです。』
31	指示・提案	同意説明文書 P8 6.	既存の研究でどれだけの急性増悪が見られたかあるいは死亡の転帰となった方の数字があればそのような具体的なデータを追記してください。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。6(2)副作用 に、以下のように追記致しました。 『間質性肺炎を合併した化学療法未治療の小細胞肺がんの患者さんを対象に日本で行われたパイロット試験において、急性増悪を発症した患者さんの割合は5.9%（17例中1例）であり、この患者さんは急性増悪発症から4週間後に亡くなりました。』
32	指示・提案	同意説明文書 p9	同意説明文書の以下の語は、一般の方が理解できるよう噛み砕いた説明をすべきだと思います。 p.9: 「パイロット試験」、「grade」	生命倫理・法律の専門家	重要なお指摘ありがとうございます。以下のように噛み砕いた説明を追記しました。 「パイロット試験」：本格的に検証する大規模試験の前に、大規模試験の実現可能性を検証するために行う小規模試験 「grade」：（有害事象の用語基準Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0で示されている5段階の重症度のスケール = Gradeが3以上）
33	質問	同意説明文書 p9 2)副作用	プラチナ製剤+エトポシド併用療法で起こりやすい副作用 2行目: 「血液毒性」は用語として適切でしょうか。	医学専門家	一般的に用いられる用語だと思いますが、『血液毒性（骨髄抑制）』と致しました。

34	指示・提案	同意説明文書 p12 9.	9.他の治療方法について 中段 (細胞障害性抗がん剤治療) →T O R G 1 9 3 6の説明と同じ 「細胞の分裂機構に作用し、細胞増殖を抑える“細胞障害性抗がん剤による治療」とした方が丁寧で分かり易いと思います。	一般の立場	ありがとうございます。9. 他の治療方法について に、以下のように修正致しました。 『細胞の分裂機構に作用し、細胞増殖を抑える、“細胞障害性抗がん剤”による治療』
35	指示・提案	同意説明文書 p17 17.	薬剤や検査は健康保険で認められている範囲内かと思いますが、カルボプラチンとエトポシドの用法・用量は現在の本疾患に対する一般的な用法・用量ではあるものの添付文書と異なる量で使用されることについては情報提供してください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。17. 治療に関わる費用負担と補償について の項に、以下の文言を追記いたしました。 『(なお、本試験で用いられるカルボプラチンとエトポシドの用法・用量は、現在の本疾患に対する一般的な用法・用量ではあるものの、添付文書に記載されている用法・用量とは異なります) 』
36	指示・提案	同意説明文書 p17 17.	17.治療に関わる費用負担と補償について ・「(下から1行目)突発性肺線維症患者さんの難病助成制度を利用することで、治療中の経済的負担をさらに減らせる可能性があります」の箇所の意図は試験参加への誘導の印象を受けます。削除をご検討ください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。重要な制度なので紹介はしますが、試験参加への誘導にならないよう文言に注意し、下記のように修正致しました。 『特発性肺線維症を含む“特発性間質性肺炎”は国の「難病」に指定されており、難病指定医から特発性間質性肺炎と診断された方は、間質性肺炎の診療にかかる医療費に関して、重症度に応じた一定の補助が受けられます。』
37	指示・提案	同意説明文書 p17 17.	17.治療に関わる費用負担と補償について 3行目の「原則として」は以外の手だてがあるなら具体的に示し、無いなら削除した方が説明は簡明になると思います。	一般の立場	『原則として』は削除致しました。
38	質問	同意説明文書 p17 17.	17.治療に関わる費用負担と補償について この研究は医学系研究補償責任保険には加入しないのですか？ するなら説明が必要だと思います。	一般の立場	本試験の対象患者である「IPFを合併した切除不能な小細胞肺癌」患者は、プロトコル治療薬剤3剤いずれの添付文書においても警告や慎重投与には該当しておらず、健康保険で認められた範囲で実施する治療であるため、補償保険への加入は予定しておりません。医療行為に起因して発生する賠償責任に備え、医師賠償責任保険に加入する等の措置を講じている旨の記載を追記いたしました。
	指示・提案	同意説明文書 p17 17.	17.治療に関わる費用負担と補償について →補償についての記載がありません。過失が認められる場合の損害賠償についての記載と合わせて追記をお願いします。	生命倫理・法律の専門家	
39	指示・提案	同意説明文書	説明同意文書には、今回の併用療法が初めて試みられる(研究計画書には記載がありませんので) 臨床研究であること、そのため副作用に関しても情報が無い旨を記載してはかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。4. あなたの病気に対する治療方法について に、以下を追記いたしました。 『カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブを上乗せした3剤併用療法の安全性・有効性を検討した試験は過去にありませんが、これまで、小細胞肺癌では、カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブと同種の血管新生阻害薬・ベバシズマブの上乗せ効果を見る試験が過去に3つ報告され、いずれも良好な忍容性が示されています。また、小細胞肺癌以外では、前述のJ-SONIC試験も含め、ニンテダニブは多くの抗がん剤との併用療法の試験が行われ、良好な忍容性が示されています。』
40	指示・提案	同意説明文書	同意説明文書で、ニンテダニブの小細胞肺癌に対する有効性について何らかの記載が必要だと思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。4. あなたの病気に対する治療方法について に、以下を追記いたしました。 『小細胞肺癌に対しては、ニンテダニブ単剤の有効性・安全性を評価する目的で試験が行われており、有効性は限定的であったものの、副作用は軽微で十分な忍容性が示されています。』
41	総評		【臨床研究の特徴】 特発性肺線維症を合併した小細胞肺癌は通常の臨床試験からは除外される症例群であり、本試験の重要性は高いと思われる。また、新規の薬剤であるニンテダニブを併用することで、より安全な化学療法の確立を目指している点が特徴である。	技術専門員	前向きなコメントを頂きまして、誠にありがとうございます。
42	総評		【注意すべき点】 特発性肺線維症に対してニンテダニブは既に承認されており、ニンテダニブ使用中に小細胞肺癌を合併する症例も存在すると予想される。本試験ではニンテダニブの使用歴がある症例は除外されており、適格としても良いのではと思われる。 過去の報告では特発性肺線維症に対してプラチナ+エトポシドを使用すると24-27%の症例が急性増悪を来したと報告されている。一般的に特発性肺線維症で急性増悪を来した症例の6か月後の生存率は50%程度と言われており、本試験でニンテダニブによる急性増悪の抑制効果が認められなかった場合、4人に1人が急性増悪を来し、その約半数が6か月以内に特発性肺線維症により命を落とすこととなると予想される。試験の安全性、急性増悪の頻度が高かった場合の試験継続の妥当性の検討を十分に行いながら試験を実行する必要がある。	技術専門員	ご意見ありがとうございます。本試験は単群の第II相試験であり、過去の前向き試験や後ろ向き試験との比較も重要と考えています。特発性肺線維症のある患者様に対してニンテダニブを投与することで、肺活量低下を抑制するのみでなく、急性増悪の発症が抑制され、また単独のRCTでは示せていないものの、メタ解析などでは予後の改善効果も示唆されています。よって、ニンテダニブの投与歴のある患者さんは予後良好な一群となる可能性があり、一方で、過去のIP合併肺癌の試験では抗線維化薬の投与歴のある症例は含まれておらず、また、現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたランダム化試験 (J-SONIC試験) においても、投与歴のある症例は除外されています。以上の理由から、本試験では、ニンテダニブ治療歴のある方は除外しております。 ご指摘のとおり危険性のある試験であることは間違いありません。安全性に配慮し、慎重に試験を実施致します。
43	総評		【考えられるメリット・デメリット】 メリット 特発性肺線維症を合併した小細胞肺癌のより安全性の高い標準治療の確立に繋がる。 デメリット カルボプラチン+エトポシドにニンテダニブを上乗せすることで、有害事象の頻度、重症度は増加すると予想される。 P19のニンテダニブの減量規準について ニンテダニブの適正使用ガイドラインでは100mgを1日に2回の減量までしか記載がなく、100mg1回では特発性肺炎の治療としては量が不足で不適当と思われる。また、適正使用ガイドライン減量後の再増量を許容しているが、本研究では許容されておらず、やはり特発性肺線維症の治療としては不適切であり、患者に不利益が生じる可能性がある。	技術専門員	ご指摘のとおり併用により有害事象の頻度・重症度が増加する可能性があるのは事実ですので、安全性に配慮し、慎重に試験を実施致します。 ニンテダニブは、日本の実臨床において、特発性肺線維症に対して単剤で投与する場合でも、150mg1日2回の標準量の投与では肝障害をはじめとした早期中止を余儀なくされる例が多く (Ikeda S, et al. Scientific Reports 2017; 7(1):10811.)、長期に内服させるためには多くの症例で減量が必要となり、再増量できる例は殆どありません (Ikeda S, et al. Respir Investig 2019;57(3):282-285.)。また、特発性肺線維症を対象とした第III相試験 (INPULSIS試験) において、少なくとも努力肺活量の低下抑制効果に関しては、ニンテダニブの1回以上の減量や中断が治療効果に影響を及ぼさないことが示唆されております。適正使用ガイドラインではご指摘の通り100mg1日2回までの減量しか記載されていませんが、細胞障害性抗がん剤との併用療法の試験であることも考慮し、また、急性増悪予防効果を第一に期待してできる限り長期で内服してもらうためにも、本試験においては、100mg1日1回までの減量を許容いたしました。ちなみに、現在進行中の特発性肺線維症を合併した非小細胞肺癌を対象としたランダム化試験 (J-SONIC試験) においても、同様に100mg1日1回までの減量を許容しております。
44	総評		【総評】 非常に重要性の高い臨床研究だと思います。安全性への懸念があり、上記のとおり重篤な有害事象が頻発した場合には試験の継続の可否を注意深くご検討ください。	技術専門員	コメントありがとうございます。安全性に配慮し、慎重に試験を実施致します。

45	総評		治療法のないIPF合併小細胞肺癌に対する新しい治療法の研究であり、興味深い、治療関連死亡例がでる可能性の高い治療法であり、安全性に関する十分な配慮が必要である。	医学専門家	興味を持っていただきとても光栄です、ありがとうございます。安全性に対して十分に配慮し、慎重に実施致します。
46	総評		重要性の高い研究だと思いますが、一方では安全性の担保と研究の評価をどのようにするのかを慎重にする必要があると思います。	医学専門家	コメントありがとうございます。ご指摘のとおりですので、安全性に配慮し、慎重に試験を実施致します。
47	総評		肺線維症合併患者に対してニンテダニブ併用がIPFの急性増悪を抑制し、安全性・有効性が確認できれば非常に有用であり、実施する意義が大きいと思います。	医学専門家	コメントを頂き誠に光栄です、ありがとうございます。
48	総評		同意説明文書が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	ありがとうございます。
49	総評		研究を行うことは差し支えないと思いますが、特に急性増悪時の対応については早急に適切に行えるよう各施設での手順の確認をよろしくお願いいたします。	医学専門家	重要なコメントありがとうございます。手順の確認を、参加各施設に徹底いたします。
50	総評		臨床研究を実施する意義があり、必要性が高いです。ただ、安全性に関して記載が乏しかったり、あるいは対応策が検討されていない印象を受けます。	医学専門家	コメントありがとうございます。今回意見書で頂いたご指摘を踏まえ、多くの加筆・修正を行いました。
51	総評		間質性肺炎（IP）を合併する小細胞肺癌患者のみなし治療法を用い、突発性肺線維症(IPF)を合併する小細胞肺癌患者に対し、新たな治療法を探索する臨床研究の実施は意義深いと考えます。疾患の重篤性も高いため、被験者には丁寧に研究的な側面のご説明をお願いいたします。予後に影響を及ぼす急性増悪の兆候など、しっかりとした研究体制のもと実施をお願いします。	医学専門家	意義深いとのコメントを頂き誠に光栄です、ありがとうございます。安全性に配慮し、丁寧かつ慎重に実施致します。
52	総評		有意義な臨床試験であると考えます。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。
53	誤記・不整合	同意説明文書 P.1 1.はじめに	・説明文→説明文書	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。該当箇所を訂正いたしました。
54	誤記・不整合	同意説明文書 P14 3行目	文章の流れでは直前に効果安全性評価委員会の記述ですので、「委員会に関する問い合わせ」は「認定臨床研究審査委員会に関する問合せは」と修正されてはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通り訂正いたしました。

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP19005
研究課題名：間質性肺炎を合併した進行・再発非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブの第II相試験（TORG1936/ AMBITIOUS study）

				研究者回答
1	質問		TORGの事務局やデータセンター等が中外製薬からの研究費の提供を受けているとのことであるので、TORGの利益相反委員会構成メンバーの中に公正委員が入っていることを確認したい。	医学専門家 TORG利益相反委員会委員長は製薬企業等から資金提供等を受けておらず公正な立場で確認をしております。
2	指示・提案		IPの急性増悪による治療関連死亡が出る可能性があります。試験の中止基準はストッピングルールのみで安全性は確保されますか？	医学専門家 重要なお指摘ありがとうございます。本試験では、IP急性増悪の情報を逃さず迅速に収集するため、プロトコル治療中または追跡期間中に発生した肺臓炎で、Grade 3以上、もしくは、Grade 3未満でもCTで両側すりガラス影またはコンソリデーションを認めるもの（すなわち、軽症もしくは病初期のIP急性増悪の可能性のあるもの）は因果関係を問わず報告するよう規定しています。また、設定されたストッピングルールのタイミング以外でも、安全性の懸念が生じた際には研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができるようにしております（9.4.2.1.研究代表医師/研究事務局から効果・安全性評価委員会へ審議依頼 など参照）。このような体制により、一定の安全性を担保できるものと考えております。
3	指示・提案		種々の有害事象が出現する可能性があると思われませんが、血液検査が投与から3週間後となっております。より短い間隔での検査は必要ないでしょうか。	医学専門家 重要なお指摘ありがとうございます。免疫関連有害事象の多くは投与直後よりも少し時間を置いて出現することが多く、皮膚障害・胃腸障害・肝機能障害・間質性肺炎患の発現までの期間の中央値は3.6-4.5週と報告されており（J Clin Oncol 35.(34),2017:3815-3822.）、試験として投与直後の短い間隔での検査を規定はしていません。ただし、ご指摘の点は非常に重要な点と考えており、投与初期のみならず全経過中において安全性についての特別な注意を頂くよう、全参加施設に継続的に周知徹底いたします。
4	質問		従来の治療では生存期間は長くないようですが、緩和医療のみの場合と比較して、本治療法によりどの程度予後を改善させることが期待できるのでしょうか。	医学専門家 ご指摘の通り、間質性肺炎（IP）合併例は非合併例と比較しても予後の悪い集団と考えられ、通常2次治療以降の1年生存率は10%程度と報告されています。本研究で用いるアテゾリズマブなどの免疫チェックポイント阻害剤は、従来の殺細胞抗がん剤と比較して、奏功例では長期生存が期待できる薬剤であり、さらに、過去のいくつかの研究からIP合併肺癌は非合併例よりも免疫チェックポイント阻害薬への期待が大きい集団である可能性が示唆されています。そのため、40%程度の1年生存率が期待できる、と考えております。
5	質問		除外規準では「有症状の脳転移や髄膜炎を有する」が該当となっております。検査では、登録前に脳造影MRIまたは脳造影CTが必須となっておりますが、必要性に関してはいかがでしょうか。	医学専門家 ご意見ありがとうございます。登録前28日以内の脳造影MRIないしCTを必須とすることで、できるだけ登録直前の脳転移巣のスクリーニングを行っていただきます。
6	指示・提案	研究計画書 P.10 2.2.5	4行目：抗PD-1抗体の95%CIも記載してください。また、抗PD-L1抗体の95%CIの記載では「%」は不要でしょうか。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。以下のように修正いたしました。 『抗PD-L1抗体で1.3%(95%CI 0.8-1.9%)、抗PD-1抗体で3.6%(95%CI 2.4-4.9%)』
7	指示・提案	研究計画書 P.16 5.患者選択規準/5.1.適格規準	同意説明文書（p.2、「3あなたの病気について」）に「あなたの病気は、担当医師が説明したとおり、肺がんです。肺がんには、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんなどの非小細胞肺癌と小細胞肺癌とに区別されますが、あなたの肺がんは小細胞肺癌と診断されています」等とあります。これについて、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.16）「5.患者選択規準/5.1.適格規準」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」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 重要なお指摘ありがとうございます。0.5.主な適格基準、および、5.1.適格基準に、「9) 事前に病名および病状について主治医から十分な説明を受けている」を追加致しました。
8	質問	研究計画書 P.16 5.患者選択規準	患者選択基準の「慢性の線維化をきたすIP」は本研究登録前に行うと思われませんが、前治療による間質性肺炎の変動（悪化）を考慮する必要はありますか？例えば初回治療前よりsPO2が低下していても登録可能でしょうか？	医学専門家 登録可能です。ご指摘の通り間質性肺炎の悪化スピードも重要な要素ですが、病勢進行を評価する上でワンプointのSpO2は適切ではなく、画像や肺機能も施設間で実施状況に大きな差があり、規定するのは困難と考えられます。本試験においては、疾患進行のスピードよりも急性増悪の発症を予測する上で重要と考えられる努力肺活量と急性増悪の既往を選択除外基準として用い、できる限り急性増悪のリスクが低い症例に絞り込んでいます。
9	指示・提案	研究計画書 P.17 5.2除外基準	9)妊婦、授乳日及び妊娠している可能性がある ・妊婦及び妊娠している可能性がある者については、プロトコルの除外基準に記載されていますが、①研究参加中に妊娠を希望する者も除外項目に含まれた方が良いと思います。②妊娠を希望する者も研究対象者から除外すべきであり、同意説明文書内の記載整備をお願いします。③「妊娠している可能性がある」の定義と、妊娠判定の方法に検査計画があるならば検体（尿・血）採取のタイミングとともに記載整備をお願いします。④避妊について検討いただき記載整備をお願いします。	医学専門家 重要なお指摘を頂き、ありがとうございます。ご指摘の内容を踏まえ、以下を実施計画書5.2.除外基準に追加致しました。 『9) 妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験のプロトコル治療中に妊娠を希望する場合。 10) 本試験のプロトコル治療中の避妊に同意しない。』 また、説明同意文書6 1) 対象 にも、以下を追記致しました。 『・妊娠中もしくは授乳中であるか、本試験の治療中に妊娠を希望される患者さん※※アテゾリズマブの作用機序から、妊娠中にアテゾリズマブに曝露されると、胎児の免疫応答に異常が起こったり、免疫に関連した副作用が起こったりするリスクがあるためです。そのため、本試験にご参加いただき、アテゾリズマブの投与中は、避妊もしていただく必要があります』 また、妊娠に関する報告書を作成いたしました。審議資料として追加いたします。17. データ収集に追加（様式2） 妊娠に関する報告書……事象発生より72時間以内※FAX
10	質問	研究計画書 P.18 6.5.	表6.4 肺臓炎の「発現なし」とはどのような状態か説明してください。	医学専門家 *1として、以下の説明を追記しました。 『*1 肺臓炎発現なしとは、Grade1以上のすべての肺臓炎を認めない状態を指す』

11	質問	研究計画書 P.19 6.7	2) 酸素投与については、組み入れ時から許容されるのでしょうか。ステロイドは組み入れ基準では10mg/日以下ですが、研究中に増量は許容することでしょうか。その場合上限を規定したりすることは必要ないでしょうか。	医学専門家	5.1.適格基準⑧で、SpO2≥90% (room air) を規定しておりますので、安静時にも酸素を要する方は原則除外されます。しかし、間質性肺炎では拡散能低下により労作時のみ低酸素血症をきたしたり、呼吸補助筋力低下により強い呼吸困難感を訴える患者様があり、そのような方に対する労作時の酸素使用については許容します。 本試験で対象となる間質性肺炎は、初期の特異性肺線維症、もしくは線維性の非特異性間質性肺炎であるため、通常高容量のステロイドが治療において必要になることは少ないです。それでも、経過中に自然な経過で間質性肺炎が悪化する可能性はあり、そのような事象をアテゾリズマブによる肺臓炎や既存の間質性肺炎の急性増悪とを厳密に区別することも困難です。そのため、主治医判断によるステロイドの経過中の増量については、許容する方針です。
12	指示・提案	研究計画書 P.20 6.7.4	「プロトコル治療を毒性または患者希望にて中止した場合、肺癌の増悪（PD）、再発を確認するまでは肺癌に対する抗癌剤治療は原則として実施しない。」と設定した理由を説明してください。この規定については、被験者希望があれば適用されないことも含めて同意説明文書にも追記してください。	医学専門家	できる限り正確に有効性を評価するためにこのような記載を致しましたが、それが患者の不利益につながる事があってはいけませんので、「ただし、患者の希望および利益を優先する場合はこの限りではない」という記載もあわせてしております。ご指摘の通り、同意説明文書の6. 4) 試験治療の中止 の項に、以下を追記致しました。 『※プロトコル治療を毒性または患者さんからの希望で中止した場合、肺癌の増悪・再発を確認するまでは肺癌に対する抗癌剤治療は原則として実施しませんが、患者さんの希望や利益を優先する場合はこの限りではありません。』
13	質問	研究計画書 P.22 8.1.3	4) ベースラインのマーカはKL-6のみですが、BNP、ペーテDグルカンのベースライン値を測定する必要性について検討してください。	医学専門家	ご指摘の通り、いずれの検査データもベースラインの値があるに越したことはないのですが、BNPおよびβ-Dグルカンに関しては、診療報酬上の問題もあり、発症していない・疑われる病名のない可能性が高いベースラインの状況での検査を必須にするのは困難と考えました。
14	質問	研究計画書 P.33 10.9.遺伝子情報の開示	「本試験で得られる遺伝子変異情報やその治療効果との関係は研究段階にあり確定的なものではないので、原則として患者に遺伝子変異情報は開示しない。ただし主治医が開示することが患者にとって有益であると判断し、かつ測定解析が終了していた場合に限り、あくまで未承認の測定方法による測定結果として開示可能である。」とあり、同意説明文書（p.6）にその説明があります。incidental findingsの開示は倫理的な議論の一つの焦点になっていますが、研究者が今回、「原則不開示」の方針を採用した根拠となる法律やガイドライン等は何でしょうか？	生命倫理・法律の専門家	本件は非常に重要な問題であるため、遠矢和希先生（国立がん研究センター東病院・生命倫理）、洪泰浩先生（和歌山県立医科大学）、宮城洋平先生（神奈川県立がんセンター・臨床研究所 がん分子病態学部）など複数のエキスパートにご意見を伺い、また、LC-SCRUMの研究計画書・同意説明文書を参考にいたしました。まず、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針は、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代に受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異（≒体細胞変異）を対象とする研究は、原則として本指針の対象としないため、本試験のTR研究のような人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従います。また、本研究で使用する Oncomine tumor mutation load assayは研究用であり、薬事承認を受けた臨床検査ではありません。さらに、参照配列として当該被験者の正常ゲノムを同時に直接解析するものではないので、特に、生殖細胞系列の遺伝子異常の検出に関しては精度や確実性の面で信頼性に乏しいと言えます。このような理由から、原則として情報の開示はしないことと致しました。しかし、得られた偶発的所見が臨床的に重要と考えられた場合には、研究事務局は担当医と相談の上、患者及びその家族の状況や希望、当該施設の診療体制などを十分に考慮して、結果を開示するか否かを検討する。なお患者及び家族へ結果を開示する場合には、その方法を慎重に検討することと致しました。
15	指示・提案	研究計画書 P.48 19.1	急性増悪の判断は中央判定委員会で確認するとの記載がありますが、委員は1人であり、研究担当医師の判断と異なる症例数が多いようであれば、いろいろなバイアスが入ったとみなされ結果解釈が困難になるかと思えます。委員の人数を増やすなど検討されてはいかがでしょうか。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。本試験の運営委員や中外製薬安全性本部の意見も伺った上で、検討させていただきます。
16	指示・提案	研究計画書	ニンテダニブは間質性肺炎に保険適応ですので使用例が出てくると思われる。海外では、非小細胞肺癌に対する有効性も示されており、研究計画書にニンテダニブ使用について記載する必要があると思います。	医学専門家	重要なお指摘ありがとうございます。6.7.2.許容される併用療法・支持療法に、以下を追記しました。 『特異性肺線維症に対する抗線維化薬であるビルフェニドおよびニンテダニブの併用は許容する。ニンテダニブの第Ⅲ相国際共同試験であるINPULSIS試験において、ニンテダニブはプラセボに対して、試験参加医師の評価に基づく特異性肺線維症の急性増悪発現の低下が示唆されたが、統計学的有意差は無かった[26]。さらに、ニンテダニブは血管新生阻害薬としての作用も有するが、既治療の進行非小細胞肺癌を対象としたLUME-Lung1試験でドセタキセルへの上乗せにより無増悪生存期間の有意な延長を認められたものの、全生存期間の有意な延長が認められず[27]、本邦では非小細胞肺癌の薬剤としては承認されていない。』
17	指示・提案	研究計画書	本臨床研究の主要評価項目は1年生存割合ですが、2.4登録数設定根拠の文献24がその根拠として登場します。一方、それ以前の背景では1年生存割合にはほとんど触れられておらず本臨床研究の必要性の検討、必要症例数の設定等において根拠が弱くなっているように感じます。追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。2.2.1.および2.2.4.に、殺細胞性抗癌剤、および免疫チェックポイント阻害剤それぞれにおける1年生存率に関する記載を追加しました。また、それに伴い、25.文献も整備しました。
18	指示・提案	同意説明文書 P2 2.臨床試験について	「人で検討することが必要になる」 →もう少し具体的に表現した方がよろしいと思います。 「私たち自身も次の世代に新しい治療法を提供する必要があります」 → 必要があるという表現に若干の違和感がありました。この部分は削除して、次の文とつなげても意味は通じると思えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。該当箇所を以下のように具体的かつわかりやすく修正いたしました。 『新しい治療法が広く使用されるまでには、治療の効果や安全性をきちんと確かめるため、決められたルールに従い、計画的に試験を行うことで、科学的に検証する必要があります。このような試験は、患者さんに対して行うので、臨床という言葉がついて「臨床試験」といいます。』 また、ご指摘頂いた通り、『私たち自身も次の世代に新しい治療法を提供する必要があります。』の一文は削除いたしました。
19	指示・提案	同意説明文書 P.2 3.あなたの病気について	間質性肺炎の記載はありますが、間質性肺炎に罹患していることを示し切れていないような記載です。間質性肺炎に罹患していることを明記してはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。3.あなたの病気 に、以下を追記しました。 『加えて、あなたの肺には、“間質性肺炎”の所見が見られます。』
20	指示・提案	同意説明文書 P.3 4.あなたの病気に対する治療方法について	下から2行目：「特に、プラチナ製剤を含む殺細胞性抗がん剤による・・・」の文書ですが、非小細胞性肺癌全体が対象なのか、間質性肺炎を合併している患者が対象なのか、どちらを指しているのかわかりにくい文章ですので、明示されてはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通り、非常にわかりにくい記載でしたので、以下のように整備致しました。 『間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌では、はじめに行うべき治療（一次治療）としてのプラチナ製剤を含む殺細胞性抗がん剤に関しては、いくつかの前向き試験により安全性・有効性が確認されています。しかし、一次治療後に進行を認めた場合には、一次治療が無効になった後に行うべき治療（二次治療）の有力な候補が存在しないのが現状です。』

21	指示・提案	同意説明文書 P.3,4,5	被験者にとって理解しにくいと思われる箇所が多数見られます。少なくとも下掲の部分は、噛み砕いた説明をすべきだと思います。 p.3:「二次治療」 p.4:「抗PD-1抗体・ニボルマブ」、「パイロット試験」、「適応となっている」、「抗PD-1抗体であるニボルマブとペムブロリズマブ、抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブ」、「抗腫瘍効果」、「薬剤性肺炎」、「パイロット試験」、「奏効率」、「病勢制御率」 p.5:「遺伝子変異量」、「将来あなたが、過去に採取した腫瘍組織を使用して別の遺伝子検査などを行いたいと考えた時、今回のTMB・MSIの測定に腫瘍組織を使用したことで、腫瘍組織の量が足りずに希望している検査を行えないということが起こる可能性があります。」という文全体。	生命倫理・法律の専門家	重要なお指摘ありがとうございます。以下のように噛み砕いた説明を追記し、かつ記載を整備致しました。 「二次治療」：一次治療が無効となった後に行うべき治療（二次治療） 「抗PD-1抗体」「抗PD-L1抗体」「ニボルマブ」「アテゾリズマブ」：4. あなたの病気に対する治療方法 内に追記し、記載を整備した。 「パイロット試験」：本格的に検証する大規模試験の前に、大規模試験の実現可能性を検討するために行う小規模試験 「抗腫瘍効果」：『有効性』と書き換えました。 「薬剤性肺炎」：研究計画書内の表現と統一するため『肺臓炎』と言い換えた上で、『がんに対して行われた薬物治療による肺の障害が原因で起こる肺炎』と注釈を加えました。 「奏効率」「病勢制御率」：この2語は用いず、『間質性肺炎を合併していない非小細胞肺癌患者さんを対象とした試験の結果と比べて高い有効性が示されました。』と記載整備しました。 「バイオマーカーに関連した記載」：まず4.あなたの病気に対する治療法 内で『バイオマーカー（体液や組織に含まれるタンパク質や遺伝子などの生体内の物質で、病気の变化や治療に対する反応に相関し、指標となるもの）』と注釈した後に、5.バイオマーカー測定と腫瘍組織提出、破棄について の内容まで含め、全体的に追記と記載整備を行いました。
22	指示・提案	同意説明文書 P.4 下部	「軽症の特発性間質性肺炎を合併した患者への奏効率50%。病勢制御率100%と高い有効性が示されました」との記載がありますが、本対象患者にも高い有効率があるように解釈されると思いますので、記載方法を工夫したほうがよ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。仰る通りですので、以下のように追記致しました。 『この試験はごく軽微な間質性肺炎のみを対象としており、本試験における間質性肺炎の種類・重症度とは少し異なりますが、間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌は、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高い可能性があります。』
23	指示・提案	同意説明文書 P.4 下から4行目	“マイクロサテライト不安定性” “TMB”の説明については、次ページの5.「バイオマーカー測定と腫瘍組織提出、破棄について」の説明が分かり易く理解できるのですが、患者さんからすると説明書を最初から順を追って読んでいくので、P4の段階でP5のような言葉の説明があった方が以後順次理解しやすいと思います。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。 まず、4.あなたの病気に対する治療法 内でTMBやMSIの初出時に噛み砕いて説明し、内容がわかりにくい点、以下のように記載を整備しました。 『免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測する“バイオマーカー（体液や組織に含まれるタンパク質や遺伝子などの生体内の物質で、病気の变化や治療に対する反応に相関し、指標となるもの）”がこれまで多く報告されていますが、間質性肺炎を合併している場合には、遺伝子複製ミスを修復する機構の異常の有無（マイクロサテライト不安定性 microsatellite Instability: MSI）や、肺がん細胞の持っている遺伝子変異量（tumor mutation burden: TMB）が多いことが原因ではないか、と推察されます。』
		同意説明文書 P.4	被験者にとって理解しにくいと思われる箇所が多数見られます。少なくとも下掲の部分は、噛み砕いた説明をすべきだと思います。 「免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測する“バイオマーカー”がこれまで多く報告されていますが、間質性肺炎を合併している場合には、“マイクロサテライト不安定性”や腫瘍組織中の遺伝子変異量を示す指標である“Tumor mutation burden (TMB)”が多い可能性があることが原因ではないか、と推察されます。」	生命倫理・法律の専門家	
		同意説明文書 P.4 下部	「“バイオマーカー”が」以下、「推測されます。」までの文章で専門用語が多く、患者さんにわかりづらいと思います。	医学専門家	
24	指示・提案	同意説明文書 P.5	「探索的研究」 →用語の意味説明を入れた方がよいと思います。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。『探索的研究』の文言は、文脈から不要と考えられましたので、削除いたしました。
25	指示・提案	同意説明文書 P.5 5.バイオマーカー測定と腫瘍組織提供、破棄について	①TMB/MSI測定のための腫瘍組織検体提供は、任意の同意を得られた場合のみと理解しました。しかしながら、P8のスケジュール表内にはバイオマーカーという単語はなく、「腫瘍組織のPDL-1発現」という単語があります。意図する内容が同じならば、単語表現の統一をご検討ください。また同意書内にはバイオマーカー検査という単語がありました。 ②他の項目注釈のように、『バイオマーカー検査（腫瘍組織検体の提供）は任意同意を得られた場合のみ』など任意同意であることが分かるような記載をご検討ください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。 ①スケジュール表内に、『腫瘍組織のPD-L1発現』の上の大項目として、『バイオマーカー』を記載いたしました。 ②腫瘍組織のPD-L1発現は、登録までに各施設で22C3抗体を用いて測定して頂きますが、測定できる検体がない場合は不明として登録可能、としております。その旨をスケジュール表内にも注釈として記載しました。
26	指示・提案	同意説明文書 P.6 3行目	「偶発的に患者さん本人もしくは血縁者の生命に重大な影響を与えるような、生殖細胞系列の遺伝子異常を疑う所見が・・・」の記載は、やや刺激が強すぎ、また、遺伝に基づく疾患の発生の概念が伝わりにくく、検討されてはどうか。	医学専門家	同意説明文書中の文言に関しましては、ご指摘の通りであり、記載を以下のように修正し、より具体的な内容を説明するようにいたしました。 『しかし、解析の結果、極めて低頻度ながら、偶発的に、患者さん本人もしくは血縁者の身体的特徴や体質の違いを生み出すほか、病気のなりやすさにつながるような、生まれつきもっている（生殖細胞系列の）遺伝子異常を疑う所見が得られる可能性があります。』
	指示・提案	同意説明文書 P.6	「なお、本研究は・・・」以下の説明文 →研究計画書の方も拝見しましたが、「生命に重大な影響を与えるような、生殖細胞系列の遺伝子異常」とはどのような事象であるのか具体的に説明した方がよいと思いました。	生命倫理・法律の専門家	まず、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針は、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代に受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異（≒体細胞変異）を対象とする研究は、原則として本指針の対象としないため、本試験のTR研究のような人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従います。そのため、各施設における遺伝子倫理委員会の承認は必要ないと考えております。 解析の手順など具体的な内容を、以下のように追記致しました。
	質問	研究計画書P.32 説明書P.5	遺伝子解析の項がありますが、別途各施設における遺伝子倫理委員会の承認は必要ないのでしょうか。説明書では具体的な解析の手順、試料、データの管理、個人情報保護等についてほとんど触られていません。具体的かつ丁寧な説明が必要なのではないのでしょうか。	一般の立場	『提供いただいた腫瘍組織を用いて、OncoPrint Tumor Mutation Load Assay（ThermoFisher Scientific社）という一度に複数の遺伝子変化を調べる検査システムにより測定を行います。ただ、同意いただいた場合でも腫瘍組織の量が十分でない場合は、行えないこともあることをご了承ください。提供いただいた腫瘍検体は、神奈川県立がんセンター臨床研究所にて、遮光室温下で保存します。腫瘍検体保存場所のセキュリティーは臨床研究所入り口のオートロック、及び研究室の入り口の施錠により保たれます。』
27	指示・提案	同意説明文書 P.7 3)治療法	「①治療法の詳細」 →薬剤の名称である「アテゾリズマブ」が唐突に出てくるので、9ページにあるような簡潔な内容でもよいので、説明を入れてはどうか。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。該当箇所、以下を追記致しました。 『腫瘍細胞や腫瘍内に浸潤した免疫細胞に発現するPD-L1（programmed death ligand-1）を標的とした抗体薬です。』
28	指示・提案	同意説明文書 P.7	（下から2行目）またこの試験が終了し・・・可能な限り調査させていただく」とあります。被験者に協力依頼事項の具体的な方法について記載整備をお願いします。また項目はP.8 臨床試験スケジュール表中にもあ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。6(3)②有効性、副作用などの管理と観察の項と、スケジュール表の欄外に、以下を追記いたしました。 『また、この試験が終了し、あなたが、他の医療施設で治療されたり、自宅で過ごされたりされる場合でも、ご本人・ご家族様へ直接お電話をさせて頂くなどして、あなたの病状を可能な限り調査させていただくことがあります。』

29	指示・提案	同意説明文書 P.8 4行目	「間質性肺炎を合併している患者さんに対しては、添付文書には『慎重投与』、厚生労働省の最適使用推進ガイドラインには『他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる』と記載されています」とありますが、なぜそのような慎重な記載になっているのか、説明を付すべきではないでしょうか？	生命倫理・法律の専門家	重要なお指摘ありがとうございます。6(3)②有効性、副作用などの管理と観察の項に追記し、記載を整備致しました。 ただし、治療歴のある進行非小細胞肺癌の患者さんを対象としたアテゾリズマブの国際第III相臨床試験（OAK試験）をはじめ、アテゾリズマブに関連したこれまでの試験では、すべて間質性肺炎合併例は除外されています。そのため、間質性肺炎を合併している患者さんに対しては、安全性が十分に確認されていないため、添付文書には『慎重投与』、厚生労働省の最適使用推進ガイドラインには『他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる』と記載されています。
30	指示・提案	同意説明文書 P.9 7.本臨床試験で受ける治療による、予測される治療効果および副作用	「治療歴のある進行非小細胞肺癌の患者さんを対象に、アテゾリズマブの有効性と安全性を、従来の標準的な治療法である抗がん剤ドセタキセルと比較した国際第III相臨床試験(OAK試験)において、アテゾリズマブ群で生存期間の延長効果が示されました」とありますが、この試験には間質性肺炎のある患者が含まれていたのか否かについて、明記すべきではないでしょうか？	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。6(3)②有効性、副作用などの管理と観察の項に、以下を追記いたしました。 ただし、治療歴のある進行非小細胞肺癌の患者さんを対象としたアテゾリズマブの国際第III相臨床試験（OAK試験）をはじめ、アテゾリズマブに関連したこれまでの試験では、すべて間質性肺炎合併例は除外されています。
31	質問	同意説明文書 P.10 2)副作用	副作用について記載されています。表は横軸の最大が50%で誇張したものではありません。ただ、この表はむしろ副作用が少ないと誤解される懸念がありそうに思えますがいかがでしょうか。また、本研究は間質性肺炎の発生が低減される可能性を示しているため、この記載では、本剤では間質性肺炎のリスクの認識を弱める恐れはないでしょうか。また、免疫チェックポイント阻害剤特有の副作用への言及が少ないように思えますがいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。本表はアテゾリズマブの適正使用ガイドから抜粋したもので、アテゾリズマブの国際共同第III相試験であるOAK試験における免疫関連有害事象の発症割合を示したものです。横軸の最大値を50%にしてあることで、有害事象の頻度が稀なものも含めて視覚的にわかりやすくなっています。 アテゾリズマブの国際共同第III相試験であるOAK試験における肺臓炎の頻度は実際にこの程度であり、メタ解析でもPD-1抗体と比較して頻度が低い可能性が示唆されており、免疫関連有害事象についての説明が不足しておりましたので、7.2.副作用の項に、以下の内容を追記いたしました。 『アテゾリズマブは、従来の殺細胞性の抗がん剤とは異なる作用機序をもつため、副作用も異なります。一般的に、アテゾリズマブを含む免疫チェックポイント阻害薬による免疫抑制の解除に伴う副作用は、がん細胞に対する免疫反応が強くなるのと同時に、通常体内で起こっている免疫反応も過剰になることで起こります。このような副作用は自己免疫疾患に類似した症状を呈し、免疫関連有害事象とよばれます。免疫関連有害事象としては、以下のようなものが知られています』
32	質問	同意説明文書 P.10 2)副作用	「適切な対応を行った場合でも死亡や重篤な障害・・・」 →各種副作用については、グラフが引用されるなどして適切に示されていますが、本臨床試験の実施により、間質性肺炎の急性増悪及びこれによる死亡のリスクはどの程度の割合であると考えればよいでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	抗PD-1抗体ニボルマブの市販後調査では、肺臓炎の発症頻度が5%で、そのうち20%（全体の1%）程度が致死的となりました。最近報告された、ごく軽微な間質性肺炎を合併したNSCLCに対するニボルマブの試験では、肺臓炎/急性増悪率は10%前後で、いずれもステロイド治療で回復が得られました。 抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブは、肺臓炎のリスク自体はそれよりも低いと予想されますが、背景肺に間質性肺炎があることから、発症率・致死率ともにそれよりも高いと予想されます。急性増悪の割合は5-10%、死亡率は2-4%程度、と考えております。
33	指示・提案	同意説明文書 P.11	本試験に参加することによる利益、不利益に間質性肺炎の急性増悪に関する記載がありません。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。9.本臨床試験に参加することによる利益と不利益に、以下を追記いたしました。 『また、アテゾリズマブに投与によって、間質性肺炎の急性増悪が引き起こされ、健康被害が及ぶ可能性もあります。』
34	質問	同意説明文書 P.14 14.病歴等の直接閲覧およびデータの二次利用	腫瘍組織あるいは、腫瘍組織由来の検体については二次利用されることはなく、ここには含まれないということによろしいでしょうか。また、使用するデータの目的が今回の臨床研究と異なる場合などは、新たに研究計画の開示と同意の撤回の機会を保障する必要が生じる場合もありますが、そのように目的が外れることはないでしょうか。	医学専門家	腫瘍組織および腫瘍組織由来の検体の二次利用については、ここには含まれません。 また、今回の研究は間質性肺炎合併例を対象を限定した明確な意図を持った前向き臨床試験であり、本研究の趣旨から大きく逸脱した目的でデータが二次利用される可能性は現時点で想定されないと考えています。
35	指示・提案	同意説明文書 P.18の中段	「本臨床試験への参加同意は、患者さんが賠償請求権を放棄することを意味するものではありません。」の説明が繰り返されていますが前段は削除しても良いと思います。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。該当箇所を削除致しました。
36	指示・提案	同意説明文書 P.18の中段	「今まで報告されている副作用による健康被害や入院に対しては補償の対象ではありません」 →「今まで報告されている副作用による健康被害や入院に対しては同保険による補償の対象ではありません」とした上、医薬品副作用被害救済制度を紹介してはどうか。 「患者さんが賠償請求権を放棄」 →「患者さんが損害賠償請求権を放棄」	生命倫理・法律の専門家	ご指摘の通り、記載を修正致しました。 医薬品副作用被害救済制度に関しては、アテゾリズマブは、『対象除外医薬品等：がんその他特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品等であって、厚生労働大臣の指定するもの(抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤など)』に該当し、救済の対象にならないようでしたので、今回は記載致しませんでした。
37	指示・提案	同意説明文書 P.19 2)補償の原則	全体的にややわかりにくいので、過失の有無、未知の副作用であるか否かによる救済制度の違い（補償と損害賠償責任の違い等）について、整理して記載した方がよいと思います。 また、「③」の記載内容がやや不正確と思われる場合があります。 →「製薬会社や試験を実施している病院に過失が認められる場合には、民法に基づいて損害賠償を請求することが可能です。」程度でよいのではないのでしょうか。そして、そのような過失が認められる場合に備えてという流れで「【賠償】」を記載した方がよいと思います。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。記載を整備致しました。 ①あなたがこの試験に参加し、試験に起因した、治療を必要とする、添付文書に記載されていない未知の副作用や後遺症などの健康被害が発生した場合は、この試験を依頼しているNPO法人胸部腫瘍臨床研究機構（TORG）が補償を行います。 ②今まで報告されている副作用による健康被害は補償の対象ではありません。 ③製薬会社や試験を実施している病院に過失が認められる場合には、民法に基づいて損害賠償を請求することが可能です。
38	指示・提案	同意説明文書 P.21 (2) 補償の申し出について	「あなたの銀行口座をお尋ねしたり」 →特殊詐欺が多発していることから、表現を工夫された方がよいと思います。	生命倫理・法律の専門家	『あなたの銀行の振込み先口座』と記載を修正致しました。
39	総評		【臨床研究の特徴】 間質性肺炎合併肺癌の2次治療に対する免疫チェックポイント薬であるアテゾリズマブを投与する臨床試験である。間質性肺炎の急性増悪のリスクが高く、実臨床の現場で問題となる症例に対するものであり、第2相試験であるが、結果は意義深いと判断される。一方、死亡リスクもある。	技術専門員	コメントを頂き、誠にありがとうございます。ご指摘の通りのリスクはございますので、安全性に配慮し、慎重に実施致します。

40	総評		【注意すべき点】 間質性肺炎急性増悪のリスクが高いことが予想される。ストッピングルールが記載されているが、何例増悪すればストップするなどのより具体的な数値が必要でないだろうか。 特発性肺線維症治療薬の取り扱いが記載されていないので、記載すべきと判断する。	技術専門員	重要なお指摘ありがとうございます。 ストッピングルールに関しては、当初10例登録時点でのgrade3以上の肺臓炎の発現数によって、その後の続行の可否を判断する、と記載しておりました。しかし、仮にそれ以下の発現数であっても安全性が懸念される重篤な有害事象があれば試験中止を判断しなければならない可能性があり、また、10例登録の前後のタイミングであっても、試験の続行可否をタイムリーに審議する必要があると考えました。そのため、19.2.ストッピングルールの設定に『本試験では、10例登録の時点で、肺臓炎に関して効果安全評価委員会で審議を行い、試験の続行の可否を検討する（その間、試験への登録は中断しない）。また、それ以外のタイミングでも、必要に応じて研究代表者は効果安全評価委員会の審議を依頼することができる。』と記載いたしました。 特発性肺線維症に対する抗線維化薬につきましては、6.7.2.許容される併用療法・支持療法に、以下を追記しました。 『特発性肺線維症に対する抗線維化薬であるピルフェニドンおよびニンテダニブの併用は許容する。ニンテダニブの第Ⅲ相国際共同試験であるINPULSIS試験において、ニンテダニブはプラセボに対して、試験参加医師の評価に基づく特発性肺線維症の急性増悪発現の低下が示唆されたが、統計学的有意差は無かった[26]。さらに、ニンテダニブは血管新生阻害薬としての作用も有するが、既治療の進行非小細胞肺癌を対象としたLUME-Lung1試験でドセタキセルへの上乗せにより無増悪生存期間の有意な延長を認められたものの、全生存期間の有意な延長が認められず[27]、本邦では非小細胞肺癌の薬剤としては承認されていない。』
41	総評		【考えられるメリット・デメリット】 メリット：急性増悪が少なく、アテゾリズマブが奏功し、1年生存率が改善することが期待できる デメリット：参加者は、急性増悪のリスクがある。死亡する可能性がある。	技術専門員	ありがとうございます。有効性への期待の一方でリスクもございますので、安全性に配慮し、慎重に実施致します。
42	総評		【総評】 間質性肺炎合併肺癌に対するアテゾリズマブの効果と安全性を検討する意義深臨床試験である。一方、急性増悪により死亡するリスクがあり、慎重な試験実施が望まれる。	技術専門員	コメントありがとうございます。ご指摘のとおりですので、安全性に配慮し、慎重に試験を実施致します。
43	総評		同意説明文書が、これまで当委員会に申請された計画と比較して、一般の方には理解しづらい文章だと感じました。研究そのものは重要なものと理解しますので、同意説明文書について、医療の専門家ではない方に文章の点検・推敲を依頼するなどをお勧めします。	生命倫理・法律の専門家	重要なコメントありがとうございます。今回頂いたご意見を踏まえ、当院の臨床研究室スタッフの意見も伺いつつ、記載の整備や、用語の説明を追加致しました。
44	総評		IPを合併した既治療非小細胞肺癌に対する、新規のPD-L1抗体の有効性を検討する臨床試験であり興味深い。治療関連死亡例がでる可能性の高い治療法であり安全性に対する十分な配慮が必要である。	医学専門家	興味を持っていただきとても光栄です、ありがとうございます。安全性に対して十分に配慮し、慎重に実施致します。
45	総評		生存期間の延長が証明されれば意義が大きい研究と思いますが、リスクの高い患者群への臨床試験であり、有害事象の発現に注意して慎重に実施していただきたいと思います。	医学専門家	ありがとうございます。有害事象には十分な注意を払い、慎重に実施致します。
46	総評		研究を行うことは差し支えないと思いますが、特に急性増悪時の対応については早急に適切に行えるよう各施設での手順の確認をよろしくお願いいたします。	医学専門家	重要なコメントありがとうございます。手順の確認を、参加各施設に徹底いたします。
47	総評		間質性肺炎を合併した進行・再発非小細胞肺癌患者に対し、二次治療手段の一つとして抗PDL-1抗体アテゾリズマブによる腫瘍縮小評価と安全性データを検証されることは意義深いと考えます。専門医集団の研究者らにより安全に留意いただき丁寧な実施をお願いいたします。	医学専門家	意義深いとのコメントを頂き誠に光栄です、ありがとうございます。安全性に配慮し、丁寧かつ慎重に実施致します。
48	総評		研究計画はよく立案されており、必要性の高い研究で。ただ、試験製品の危険性についての記載が不十分な印象を受けました。	医学専門家	コメントありがとうございます。今回意見書で頂いたご指摘を踏まえ、多くの加筆・修正を行いました。
49	総評		全体として有意義な臨床試験である。死亡リスクについては事前に正確な説明が必要であろう。	生命倫理・法律の専門家	コメントありがとうございます。頂いたご指摘を踏まえ、同意説明文書をよりわかりやすく、正確なものに修正できたと考えておりますし、参加各施設に周知徹底の上、安全性に十分な注意を払い、慎重に実施いたします。
50	誤記・不整合	研究計画書 P.7	2.1.3.と2.2.1の頭の部分は同一内容です。整理お願いします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。2.1.3.の該当箇所を削除いたしました。
51	誤記・不整合	同意説明文書 P.11 7 2)副作用	(上から4行目)「下記に記載してある」→21. 問い合わせ窓口に記載してある・・・」等、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。該当箇所の記載整備を行いました。
52	誤記・不整合	同意説明文書 P.1 1.はじめに	(下から7、6、1行目)説明文→説明文書	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。『説明文』となっている部分が複数箇所ありましたので、すべて修正いたしました。
53	誤記・不整合	同意説明文書 P.14 3行目	文章の流れでは直前に効果安全性評価委員会の記述ですので、「委員会に関する問い合わせ」は「認定臨床研究審査委員会に関する問合せは」と修正されてはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。該当箇所を修正いたしました。
54	誤記・不整合	同意説明文書 P.18の中段	「患者さんが賠償請求権を放棄」 →「患者さんが損害賠償請求権を放棄」	生命倫理・法律の専門家	該当箇所を修正致しました。