

第 22 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 2 月 21 日（金） 16：00～17：14

【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)，石上，鈴木，小池，櫻井，宮坂，種田，久保田

欠席委員：上田

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
6 名	2 名	2 名	10 名	男 7 女 3	3/10	6 名

【議題 1】

議題名称	<新規審査>事務局管理番号：SP19007
研究課題名	上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第 II 相試験
研究責任医師	医療機関名：関西医科大学付属病院 呼吸器腫瘍内科 氏名：吉岡 弘鎮
研究者側出席者	吉岡 弘鎮
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020 年 2 月 13 日
技術専門員氏名	西條 康夫
結論	継続審査
質疑応答内容	
<p><u>指示・提案 1</u> について</p> <p><u>委員 (医学)</u>：正確な PFS を得るには、計画された画像診断を定められた期間（8 週）毎に行うことが重要であるので CT 撮影の時期を事務局から医師に伝えてはいかが。</p> <p><u>申請者</u>：8 週間毎に各症例が登録された時点で次の CT をいつ撮るかというのをこちらで計算して、インベスティゲーターにお送りするという対策を考えている。</p> <p><u>指示・提案 5</u> について</p> <p><u>委員 (医学)</u>：「遺伝子情報の開示」が説明書に見当たらない。プロトコルには遺伝子情報の開示条件がある。説明文書内への記載整備を検討いただきたい。</p> <p><u>申請者</u>：遺伝子情報の開示については同意説明文書の修正版 18 ページに記載した。基本的にこの研究で得られる結果は実地臨床で使えるようなデータではないので、原則として、遺伝子情報は開示しないと</p>	

した。ただし、本人にとって開示した方が良い情報があった場合は主治医から患者さんに連絡する予定にはしている。タイミングは、解析終了すなわち試験が終わってからで大分先になる。

指示・提案 6 について

委員 (医学)：「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、肺癌の進行 (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。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。」この部分について、同意説明書にも記載し、周知すること。

申請者：同意説明文書の 16 ページ、「4.7 後治療について」の項目に記載した。

指示・提案 7 について

委員 (医学)：①バイオマーカー検査が参加条件ならば、除外基準項目の一つではなく参加条件の一つと考えていることが分かる説明を検討いただきたい。②説明文書(P14)バイオマーカーの採取量と各々の群における採取ポイントは複雑であるので、採取ポイント、採取量を表などにて記載整備をご検討いただきたい。

申請者：本研究においてバイオマーカー研究は非常に重要だと考えており、必須とした。除外基準ではなく、参加の条件に「バイオマーカーの測定にご賛同を頂ける方」という条件を追加した。二番目、同意説明文書の 17 ページに小さいが図を追加した。

指示・提案 4 について

委員 (医学)：実施計画「研究対象者の適格基準」、研究計画書「0.5.主な適格規準」に、「1. 病理学的に確認された非扁平上皮非小細胞肺癌であること、2.根治照射不能な臨床病期 IIIB 期、IIIC 期、IV 期または術後再発であること、3.EGFR 遺伝子変異陽性を認めることについて、事前に主治医から説明を受けていること」を加えるべき。

申請者：以前こちらの委員会でも同一試験グループ試験の審議で同様の質問をされた経験があり、一旦対応しない旨の回答としたが、個人的には指摘の通り条件を加えたいと考えている。

委員 (医学)：主治医の負担は特別増えることもなければ追記して良いと思うが。

申請者：では、追記したい。

質問 11 について

委員 (医学)：オシメルチニブの効果は EGF-TKI の治療歴に関わらず一定と考えてサンプルサイズを計算しているが、一般的に治療歴があると治療効果が減弱するように思うが如何か。

申請者：今回は、ジオトリフが効かなくなる前に次治療に切り替える戦略をとっており、必ずしも効かなくなった後ではないことで長く効果が続くことを期待している。毒性中止となり同種同効薬に切り替えた後は同じように効果が続くことが経験上わかっており、アファチニブを最初に 8 か月投与することで、逆にオシメルチニブが効きにくい細胞を先に淘汰してしまい、後で使うオシメルチニブの効果が更に良くなるのではという仮説で試験治療を組み立てている。

指示・提案 15 について

委員 (医学) : 「EGFR 遺伝子変異とは」について患者さんが理解し易いように同意説明文書に簡単な説明を付け加えられないか。

申請者 : 1.5.1 に EGFR について簡単に説明を記載した。

指示・提案 16 について

委員 (医学) : 同意撤回書には残余検体の二次利用についての項がない。撤回書にこの項を加えるべきと思う。

申請者 : 同意撤回書の部分に測定前の検体を含む、残余検体の研究利用を拒否する旨のチェックボックスを付した。

指示・提案 20 について

委員 (医学) : はじめにの中で、臨床研究の説明はあるが、特定臨床研究が何かについて説明がないので、簡潔に触れたほうがよいのでは。

申請者 : 同意説明文書の中に特定臨床研究について説明する文章を追加した。

委員 (医学) : この委員会として、説明同意文書の中に、特定臨床研究について患者さんに説明する必要があるか委員の先生方の意見を伺いたい。

委員 (法律) : 必ずしも必要ではないと思うが、この説明文書では最初の段階で突然特定臨床研究という言葉が使われていたので、サポートした方がいいのかと思った。

委員 (倫理) : 一般の方には多分意味がわからないでしょうから、あってもいいかと思う。

委員 (医学) : 入れておいた方が無難か。では、これから特定臨床研究審査が来た場合には特定臨床研究について説明するよう事務局から伝える。

指示・提案 25 について

委員 (医学) : アファチニブとオシメルチニブの逐次療法は、耐性化で T790M 変異が認められない限りは、保険診療で認められないということか。文章の内容が整理されていないように思われる。

申請者 : オシメルチニブの添付文書では陽性進行が確認されている患者では EGFR T790M 変異が確認された患者に投与するという縛りがついており、疾患が進行してしまうと、実際変異が検出できるのは 2、3 割の方だけで多くの方がジオトリフの後にオシメルチニブを使うことができない。この試験では疾患の進行が確認される前にオシメルチニブに切り替えるので保険上は問題なく、8 割の方が切り替えられる。

委員 (医学) : 保険内診療でやっていくのでこういう縛りがある。

指示・提案・質問 26 について

委員 (医学) : アファチニブ内服期間を 8 か月とした理由は。

申請者 : これまでの日本人臨床試験データでは 8 か月の時点で切り替えることで 8 割が切り替えることができるためである。補足で臨床試験データに基づいて 8 か月と決めたと記載した。

指示・提案 30、質問 31、32 について

委員（医学）：同意説明文書中、治療効果の有効率の記載があるが、大きな差がある。オシメルチニブ群に割り付けられた患者が不安にならないような配慮も必要ではないか。

申請者：40%というのは計算上の期待値、22%は臨床試験で得られたデータと性質の違う数字である。同意説明文書で過度な期待がないよう、「しかし、実際に期待通りの効果が得られるかどうかは不明であり、本研究でその効果を検討いたします。」という一文を付け加えた。5 ページの 1.5 項に関する指摘は対応を失念しており、「効果の持続が期待され」を「可能性があり」という形に弱めたい。31 番について、文章を読み間違い答えが誤っているが、結果として両試験において患者背景に大きな差はないと考えている。32 番について、両治療薬において副作用の種類はかなり異なっており、アフアチニブの方は下痢や皮疹が強く出やすく、オシメルチニブは下痢や皮疹は軽いが薬剤性肺障害の頻度が日本人では高いと指摘されている。

指示・提案 39 について

委員（医学）：同意書・同意撤回書にも代諾者の署名欄が必要ではないか。

申請者：この試験の参加は本人の意志で参加していただきたいので、本人の署名のみとした。代諾者という部分は、資料の閲覧に関する部分で、家族が閲覧したいと言った時に可能なように代諾者が閲覧可能であると記載した。

委員（医学）：委員のみにて審議したい。選択基準の追記と説明同意文書を訂正したいというのがあり、承認ではなく継続審査かと思う。修正は比較的単純なので簡便審査でよろしいか。

<意見なし>

では簡便審査とする。

【議題 2】

議題名称	<継続審査>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
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月6日
結論	承認
質疑応答内容	
<u>委員（医学）</u> ：前回申請者に来て頂いた SP19006 です。前もって修正版が出ており、修正箇所の一覧もある。事務局でひととおり確認されているが、いかがでしょうか。	
<u>委員（医学）</u> ：特に気が付いた点はない。	
<u>委員（医学）</u> ：では承認ということで申請者にはお知らせしたい。	

【議題 3】

議題名称	< 疾病等報告 > 事務局管理番号 : SP19005
研究課題名	間質性肺炎合併した非小細胞肺癌に対するアテゾリズマブの研究
研究責任医師	医療機関名 : 神奈川県立がんセンター呼吸器内科 氏名 : 加藤 晃史
資料受取年月日 (医薬品疾病等報告書 作成日)	2020年2月18日
結論	継続審査
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u> : 疾病等報告 SP19005 について 7 件 5 名の報告があった。</p> <p><u>事務局</u> : 1 月末から 2 月に入って急に疾病等報告が立て続けに 7 件あり、うち死亡が 2 件出てしまっている。現在、3 例目の疾病等が発生した 2020 年 1 月 31 日時点で研究代表医師判断により新規登録を原則一時中止している。経緯を申し上げると試験計画に従って 10 例登録時点で効果安全性評価委員会に諮られ継続可という判断が出たが、同日に 3 例目の Grade3 の肺臓炎の報告があり、それを受けて代表医師が登録一時中断と判断され、効果安全性評価委員会にも報告し承認されている。施設にも同日新規登録一時中止というレターを発行しており、2 月 19 日時点の段階で 17 例が登録され、うち 10 例は投与継続している状況である。一つずつ詳細を見ていただいて最後にすべての報告に対して同じ意見をいただく形を提案する。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : 肺臓炎が 3 例で、2 例が亡くなっている。登録は中止されているが、まだ治療は継続されており将来はある。これは非常にリスクの高い臨床試験だったので、効果安全性評価委員会を開かれて新規登録中止で、残り 10 例について投与は止めていないのか。</p> <p><u>事務局</u> : 現状では投与継続しているようである。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : 新規登録一時中断のレターが発行されているという事実は、現在投与されている方には伝えられているか。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : 大変重要な指摘である。患者さんへの迅速な情報伝達が必要である。これは既知の疾病等の報告であり、厚生労働省までは報告されないという判断でしたが、患者さんへの情報開示については報告されているか。</p> <p><u>事務局</u> : レターの内容からは患者さんへの情報提供については書いていないようである。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : この状態があったことを事実として同意説明文書の改定等を行う必要については、如何か。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : 同意説明文書の改定も、試験を中止するかについても話合いが今、されているのだろうと思う。最も喫緊にすべきは、現在投与中の患者さんにこの情報を開示して、投与を継続するかどうか決めさせていただくことでしょうか。</p> <p><u>委員 (倫理)</u> : この研究の技術専門員評価書などを見返すと、この研究のメリット、デメリットが非常に微妙なラインにあるんだという事が改めてわかる。この研究のメリットとデメリットが今の段階で十分研究として実施する価値があるものかということ、改めて専門の先生方からご意見をいただきたい。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : 非常に著効している人もいれば、継続も念頭に入れて検討するというところだろうと思うが、17 例で 2 例の死亡例があるということは、かなり元々厳しい状態の人だったとは言え、かなり慎重</p>	

に試験継続を検討しなければならないと思う。

委員 (医学)：継続するほど、リスクは上がっていくので、それも含めて試験の継続の可否を慎重に検討いただきたい。

委員 (医学)：至急の対応として、説明のし直しをすることに同感である。この後それでも臨床的なメリットがある方がいるかもしれないので、そのデータや臨床的な像を効果安全性評価委員会で再度評価できるので、当委員会として、後は効果安全性評価委員会の意見や説明の見直しに関して報告頂くよう申し入れては。

委員 (医学)：意見をまとめると、現在投与中の患者さんにこの情報提供する。それから、臨床試験の継続中止を含めて検討いただき、継続する場合も説明同意文書、更に研究計画書の変更を検討する。また要請として、次回まで疾病等の報告と臨床試験の現状について報告をお願いしたい。

委員 (医学)：ストップルールで、具体的な中止規準は定まっていなかったように思うので、ストップルールの詳細についても慎重に検討してもらいたい。ただ通常であれば治療法の無い患者さんが対象になっているので、有効な人がいる場合すぐ止めるのも如何なものかと思う。

委員 (医学)：仰る通りなので今継続している方には速やかに情報伝達し、継続されるのであれば、同意説明文書の改定も含めて確認させていただきたい。

委員 (医学)：臨床試験を実施している事務局及び効果安全性評価委員会の回答と報告を待ちたいと思う。継続審査とする。

【議題 4】

議題名称	< 疾病等報告 > 事務局管理番号：SP18009
研究課題名	出血高危険度消化器内視鏡処置時の周術期におけるエドキサバン（リクシアナ®）を用いた抗凝固療法入院期間短縮と安全性に関する研究
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：寺井崇二
資料受取年月日 (医薬品疾病等報告書 作成日)	2020年2月5日
結論	承認
質疑応答内容	
<u>委員 (医学)</u> ：ワーファリンからエドキサバンに変更して内視鏡的な措置をした後に出血した報告がありました。予想される疾病等に当たる。輸血は必要なく軽快退院したとのこと、如何か。入院中に起きて適切に対応したようである。承認でよろしいか。< 意見なし >	

【議題 5】

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

	氏名：斎藤 亮彦
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年1月21日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：研究期間の1年間の延長と第一症例登録の変更申請である。 委員(医学)：よろしいか、承認で。<意見なし>	

【議題6】

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
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月14日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：分担医師の追加、削除、責任医師の変更、それに伴うCOIの変更である。 委員(医学)：よろしいか。<意見なし>	

【議題7】

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：新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 氏名：和泉 大輔
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月5日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：治療観察期間及び研究実施期間の延長の申請である。 委員(医学)：よろしいか。<意見なし>	

【議題8】

議題名称	<変更審査>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+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 氏名：菊地 利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月3日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：主に責任医師の変更、住所等変更、医薬品等の概要を記載した文書の改訂、参加医療機関の追加、 分担医師の追加と削除など事務手続き的なものに伴う変更である。	
委員(医学)：よろしいか。<意見なし>	

【議題9】

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 呼吸器内科 氏名：小倉 高志
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月14日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：分担医師の追加と削除という変更である。	
委員(医学)：よろしいか。<意見なし>	

【議題10】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：
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 呼吸器内科 氏名：加藤 晃史
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年2月14日
結論	承認
質疑応答内容	
事務局：分担医師の追加削除と責任医師の連絡先、アドレス変更である。	
委員(医学)：よろしいか。<意見なし>	

【報告】

・事務局による簡便審査

事務局： SP19002 について、第一症例登録がされ、登録日の追記について簡便審査を行った。

・委員より「治験・倫理審査委員会委員研修」参加報告

【事務連絡】

以下、事務局より案内した。

- 委員任期更新手続きについて
- 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：SP19007	
研究課題名：上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第II相試験(YAMATO study)	

				研究者回答
1	指示・提案		正確なPFSを得るには、計画された画像診断を定められた期間（8週）毎に行うことが重要です。CT撮影の時期を、事務局から医師に伝えることはいかがでしょうか。	医学専門家 ご指導ありがとうございます。8週毎にCTを撮影していただけるように登録時に各症例毎にCT撮影時期を計算してお知らせするようにいたします。
2	質問		EGFR遺伝子変異のうち、Ex19delとExon21(L858R)だけで、これ以外の遺伝子変異が除外された理由を教えてください。	医学専門家 Exon19delとExon21(L858R)はcommon mutationと称されEGFR遺伝子変異の大半を占めます。それ以外はuncommon mutationとされ頻度は少ないですが様々な変異が知られています。両者を区別する理由はEGFR-TKIの効果がかかりかわってくるのが一つの大きな理由です。本試験ではcommon mutationを対象としております。
3	質問		PD判定でプロトコル治療中止後の治療は、主治医判断でしょうか。	医学専門家 主治医判断です。
4	指示・提案	実施計画p19 2(1) 研究計画書p2 0.5.	実施計画「研究対象者の適格基準」、研究計画書「0.5.主な適格基準」に、「1. 病理学的に確認された非扁平上皮非小細胞肺癌であること、2. 根治照射不能な臨床病期IIIB期、IIIC期、IV期または術後再発であること、3. EGFR遺伝子変異陽性を認めることについて、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、これらの事柄を研究者が研究遂行のために初めて告知することは望ましくなく、主治医が治療的対話の中で告知・説明していることが倫理的に望ましいためです。	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。肺癌に関する様々な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ものは皆無です。現状、肺癌の診療をする上で未告知で治療する事はあり得なくなっており、ましては臨床研究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事が前提と考えます。
5	指示・提案	研究計画書 p27 10.9. 同意説明文書	研究計画書27Pに「遺伝子情報の開示」が記されていますが、説明書には見当たりません。カウンセリングの有無も含め、説明書に記載すべきと思います。	一般の立場
		研究計画書 p27 10.9	原則として患者に遺伝子変異情報は開示しないとあります。説明文書内にも開示についてお考えになっていることを記載整備してください。	医学専門家
		同意説明文書 p14 5.	遺伝子情報の開示(プロトコルP27 10.9遺伝子情報の開示)条件があります。説明文書内への記載整備をご検討ください。	医学専門家
6	指示・提案	研究計画書 p21 6.7.4 同意説明文書	「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、肺癌の進行（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。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。」この部分について、同意説明書にも記載し、周知してください。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。同意説明文書に4.7後治療についての項目を追加いたしました。
7	指示・提案	研究計画書 p25 10. 同意説明文書 p14	当該研究におけるバイオマーカーは探索的とあります。一方、説明文書内には、「バイオマーカーの測定へのご同意を得られない場合には本試験にご参加いただけません」とあります。 ① バイオマーカー検査が参加条件ならば、説明文書内では除外基準項目の一つではなく、研究者は探索的な研究としてバイオマーカー検査への協力を考えていること、検査へのご同意を得られない場合は研究への参加はいただけない等、参加条件の一つと考えている見せ方をご検討ください。 ②説明文書(P14)バイオマーカーの採取量と各々の群における採取ポイントは、研究的側面の協力依頼事項です。文章もあるのですが、採取ポイントは群や治療タイミングにより複雑です。採取ポイントを表などにて記載整備をご検討ください。採取量も記載してください。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。 探索的ではありますが、将来のよりよい治療法の開発や効果の理解にバイオマーカー測定は大変重要ですので、3.1の参加の条件に「バイオマーカーの測定にご賛同を頂ける方」を追加し、3.2からは削除いたしました。 採取ポイントの表を説明文書に追加し、採取量も記載いたしました。
8	指示・提案	研究計画書 p2 0.3.	研究計画書p.2「0.3. 対象」に、「病理学的に確認された根治照射不能な臨床病期IIIB期、IIIC期、IV期または術後再発のEGFR遺伝子変異陽性進行・再発非扁平上皮非小細胞肺癌」とありますが、末尾に「…の患者」等の言葉を付けるべきかと思えます。	生命倫理・法律の専門家 ご指摘ありがとうございます。修正いたしました。
9	指示・提案	研究計画書 p11 2.3.2	研究計画書の2.3.2交代療法は切替療法が適切ではないですか？	医学専門家 ご指摘通りです。修正いたしました。
10	指示・提案	研究計画書 p11 2.4.	「LUX-Lung3」試験について記載されていますが、試験デザイン等が記載されていませんので79%の症例が切り替えることの出来る根拠等が不明です。症例数設定にも関与する箇所ですので追記をお願いします。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。LUX-Lung3試験のデザインと根拠を追記いたしました。

11	質問	研究計画書 p12 2.4.	p 12の冒頭ですが、オシメルチニブの効果はEGF-TKIの治療歴に関わらず一定と考えてサンプルサイズを計算していますが、一般的には治療歴があると治療効果が減弱するようと思いますが如何でしょうか？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。一般的に薬剤が効かなくなったあとに同種同効薬を投与した場合には効果が減弱する可能性は十分にあります。今回の試験治療群ではジオトリフが効いている状態でオシメルチニブへ切替を行いますので状況は異なり、このような状況でのデータは少なくともEGFR-TKIについてはございません。ご指摘の通りオシメルチニブの効果が減弱する可能性は否定できませんが、逆に最初に投与するアファチニブがオシメルチニブ耐性の腫瘍クローンを駆逐し、その状態でオシメルチニブを投与することで治療効果の増強の可能性も期待されます。
12	質問	研究計画書 p13 3.1.	本試験の対象は網掛けで示されていますが、「腺癌」と「大細胞癌」の2つになっています。4.1適格基準では「非扁平上皮非小細胞肺癌」と記載されていますが、両者の対象は同じでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。非扁平上皮非小細胞肺癌に、腺癌と大細胞癌は含まれます。一般的には肺がんの4つの大まかな分類（小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌）のうちの腺癌と大細胞癌を指して非扁平上皮非小細胞肺癌として説明されます。しかし非扁平上皮非小細胞肺癌は厳密には3.1.の組織分類の2)扁平上皮癌および3)神経内分泌腫瘍の小細胞癌を除くすべてのタイプを含んでおり、これらは生物学的性質がかなり異なる腫瘍が含まれております。その他の稀な組織型の登録の可否について問い合わせが来ることがありますので、本試験では対象を明確にするためにこのような表記にしております。
13	質問	研究計画書 p21 6.7.4 6行目	相談内容、意思決定の経緯はCRFに記載するとありますが、診療録ではありませんか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。「診療録および」CRFに記載する事の追記を致しました。
14	質問	同意説明文書	同意説明文書では試験期間中の採血が、血漿検体の採取時の3回のように受け取られる可能性もあるのではないのでしょうか。実際には副作用のチェックのためより頻回に実施されると思いますのでその旨も記載したほうがよいと思うのですが。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。4.5.の「期間中は「通常診療で行われる範囲の」採血やCTなどの定期的な検査を受けていただき」を追加させていただきました。また、4.6.試験のスケジュールでも確認ができると考えます。
15	指示・提案	同意説明文書	「EGFR遺伝子変異とは」について患者さんが理解し易いように同意説明文書に簡単な説明を付け加えられないでしょうか。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。1.5.1に「近年、様々ながん遺伝子の異常が、分子標的治療薬の治療効果と強く関連する事が明らかにされました。あなたの肺がんも上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptorの頭文字をとって「EGFR(イージーエフアール)」と略します。）の遺伝子に異常が認められるEGFR遺伝子変に陽性肺がんであることがわかっています。」を追記し、続きの文章の整合性を調整いたしました。
16	指示・提案	同意撤回書	同意撤回書にはデータ利用の可否はありますが、残余検体の二次利用についての項がありません。このままでは、データは破棄されても残余検体が二次利用される可能性が残ります。撤回書にこの項を加えるべきと思います。	一般の立場	ご指導ありがとうございます。同意撤回書を修正し、検体も利用できないことを明確にいたしました。
17	指示・提案	同意説明文書 p2 表題部	試験名が長いので、表題部の患者さんへの後の記載については、かっこをつけて、「上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第II相試験」に参加をお願いするための説明文書ーとしてはどうか。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。ご指示通り修正いたしました。
18	指示・提案	同意説明文書	説明文書の1枚目と2枚目に研究課題名が記載されています。この研究は、アファチニブからオシメルチニブへの切り替える療法群とオシメルチニブ単剤の標準治療群に無作為化のもと、比較する研究であることをお示しすることをご検討ください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。1.5.2の「この臨床研究の目的と意義」の部分の記載を修正し、明示いたしました。
19	指示・提案	同意説明文書 p2 はじめに	11行目「ご返事」→「お返事」、13行目「文書同意」→「本文書末尾に添付の同意書に記載をいただくことにより、同意の意思をお示しいたぐこととなりますので、ご了承ください」といった表現の方がよいのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。ご指示通り修正させていただきました。
20	指示・提案	同意説明文書 p2 1.	はじめにの中では、臨床研究の説明はあるが、特定臨床研究が何かについては説明がなされていないので、いずれかの個所で簡潔に触れたほうがよいのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。はじめにに「臨床試験の実施にあたっては、その試験の理論や実施の手順などについて、臨床試験実施計画書（プロトコル）を作成します。臨床試験の科学的・倫理的な妥当性はこのプロトコルを審査する事により確保されます。これから説明する試験のプロトコルについては、2018年4月1日より施行された特定臨床研究法に基づき、認定臨床研究審査委員会により、科学性や倫理性が審議され、患者さんの人権が守られている事が確認され、承認されています。さらに試験の内容についてそれぞれの参加施設責任者（多くは病院長）の承認を得た後、厚生労働大臣に実施計画と参加施設を報告し、承認を受けた上で本臨床試験が実施されています。」を追加しました。
21	指示・提案	同意説明文書 p3 1.2	実施医療機関の管理者の承認を受けている旨：本文書の後には記載されていますが、「厚生労働大臣が認定した臨床研究審査委員会によって審査・承認され」ところに具体的名称を記載したほうがわかりやすいと思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。「新潟大学中央臨床研究審査委員会」と具体的な名称を追記しました。

22	指示・提案	同意説明文書 p3 1.5.1	対象となる患者の病気（肺がん）についての説明が一言あるとよいのではないか。	生命倫理・法律 の専門家	ご指摘ありがとうございます。「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がんと小細胞肺がんとに区別され、さらに非小細胞肺がんは、扁平上皮がんとそれ以外の非扁平上皮がん（腺がんや大細胞がんなど）に区別されます。が、あなたの肺がんは非扁平上皮非小細胞肺がんと診断されています。」と追記させていただきました。
23	指示・提案	同意説明文書 p4 第二段落 1 行目	「逐次療法」は理解しやすいように補足説明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。補足説明を追記いたしました。
24	指示・提案	同意説明文書 p4 第二段落後 半から第三段落	「実際の臨床ではアファチニブからオシメルチニブに切り替えることができるのは全体の2 - 3割程度の患者さんである」の記載から、「オシメルチニブに切り替えることで約8割の患者さんが初回治療としてのアファチニブからオシメルチニブへの切替療法を行うことができると予想され」への記載で、後半の「約8割」という数字がどのようにして導かれるのかがわかりにくく、補足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。補足説明を追記いたしました。
25	指示・提案	同意説明文書 p4 第二段落から 第三段落	ここで説明したいことは、アファチニブとオシメルチニブの逐次療法は、耐性化でT790M変異が認められない限りは、保険診療で認められていないということでしょうか。文章の内容が整理されていないように思われました。	生命倫理・法律 の専門家	ご指摘の通りでございます。保険診療では、アファチニブが耐性化した場合にはT790M変異が認められない限りオシメルチニブに変更することはできません。一方、アファチニブの耐性が出現していないのであれば、保険診療上T790M変異の検出がなくてもオシメルチニブへ切り替えが可能です。ポイントは切り替える時点での耐性化の有無とかがえております。
26	指示・提案	同意説明文書 p4 下から4行目	アファチニブを、一定期間（8か月）とされた根拠について「検討の結果」と記されていますが、もう少し詳細な記載についてご検討ください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。補足部分に8か月の理由を記載いたしました。
	質問		アファチニブ内服期間を8か月とした理由について説明してください。	医学専門家	
27	質問	同意説明文書 p7 3.1	参加条件で「3か月以上参加が可能な方」とあります、アファチニブは8か月投与であり、整合性が取れない気がします。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。肺癌の臨床試験では、登録される患者さんの生存を最低限保証する指標として「3か月以上の参加（又は生存）が期待できること。」という適格基準がしばしば用いられます。目標とするエンドポイントとその予想成績（例えば2年無増悪生存率40%）と今回の参加の条件である「3か月以上の生存が期待されること」の指標は別の観点のものだと考えております。
28	指示・提案	同意説明文書 p8 3.3	無作為化の方法説明について、「世界中の研究で用いられており、現在では最も良い割り付け方法と考えられています」とあります。世界中の多くの研究で用いられる理由をお示しください。また、最も良い割り付け方法という記載は、科学的なデータとして取り扱えることを説明しているだけにすぎず、被験者（読み手）には研究的な側面があることをご理解いただけるような記載整備が必要です。（この臨床研究に参加される方々を同じような集団に分けるためにコンピューターを用いて無作為化という手法のもと、あなたにどちらかの治療群を割り付けます。など）	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。
29	指示・提案	同意説明文書 p9 4.1 上から2 行目	将来あなたと同様に肺がんで治療を受けられる多くの患者さんに役立てられ社会への大きな貢献となります。⇒役立てられる可能性があります、社会貢献の可能性が、など、断言は控えた方が良いと思います。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。「肺がんで治療を受けられる多くの患者さんに役立てられ社会に貢献する可能性があります。」とさせていただきます。
30	指示・提案	同意説明文書 p9 4.3 p5 1.5	治療効果がアファチニブ4割、オシメルチニブ22%と記載されています。この記載からアファチニブの方が効果が高い印象を受けます。そうするとアファチニブ群に割り付けられた症例の不公平感が出てくるように思います。記載内容について検討してください。（例えば、背景因子が異なるので試験間の直接比較は困難であること、とか、症例数が限られているのでこれだけの差が本当にみられるのかどうか明らかではない、とか）また、5ページの1.5項でも、標準よりも切り替えた方が、効果の持続が期待され、との記載がありこの部分についても検討してください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。試験治療群の文章に、「しかし、実際に期待通りの効果が得られるかどうかは不明であり、本研究で効果を検討いたします。」を追加いたしました。
31	質問	同意説明文書 p9 4.3	同意説明文書 4.3 予測される治療効果 で、切り替え療法で2年のPFSが4割、オルメチニブが22%と大きな差がありますが、両試験における患者背景は同じと考えてよいのでしょうか。オシメルチニブ群に割り付けられた患者が不安にならないような配慮も必要ではないでしょうか。	医学専門家	ご質問ありがとうございます。ランダム化試験ですので、両群の患者背景に大きな差はないと考えます。オシメルチニブ群に患者さんの不安を軽減するために、4.3試験治療群に追記をいたしました。
32	質問	同意説明文書 p9 4.3	試験治療群と標準治療群では、2年経過時点で成績に約18%の差があるが、副作用の出現率はどちらも同じ程度なのでしょうか？	一般の立場	ご質問ありがとうございます。副作用の発現率ですが、副作用の種類によって異なります。例えば下痢、皮疹はアファチニブの頻度が高いですが、薬剤性肺障害はオシメルチニブの方が頻度が高いことが知られております。
33	指示・提案	同意説明文書 p10~12 4.4、 4.5	同意説明文書 4.4、4.5 の副作用ですが、種類と頻度は網羅されていますが、副作用の説明および対処方法の記載がありません。主だった個々の副作用について記載があっ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。4.5.に【起こりやすい副作用について】として下痢、皮疹、口内炎、爪囲炎、その他について追記しました。

34	指示・提案	同意説明文書 p13 4.6	①○前:登録までに実施とある項目は、すでにある検査結果をこの研究用に利用できるとの解釈でよろしいでしょうか。(例えばEGFR遺伝子変異) ②「腫瘍組織の PDL-1発現」は、一般診療でも初回治療対象者に行う検査と理解してよろしいでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。この研究のために測定しなおすのではなく、すでにある検査結果を用います。PD-L1検査は一般診療でEGFRなどの遺伝子変異検査とともに初回治療開始前に測定する検査でございます。
35	指示・提案	同意説明文書 p13 5.	バイオマーカー測定について：採血量の記載をお願いします。	医学専門家	血液量の追記を致しました。
36	指示・提案	同意説明文書 p14 5.	1～5行目で「ポイント」という言葉が使われているが、他の表現（時点や合計3回、等）の方が分かり易いのではないかと。 ----- 血漿検体の採取の説明文で使用している“ポイント”の表現では一瞬理解しにくいので、もう少し分かり易い表現にできないでしょうか？	生命倫理・法律の専門家 一般の立場	ご指摘ありがとうございます。ポイントは時点および回数にて変更いたしました。
37	指示・提案	同意説明文書 p15 7.	7 同意の撤回に関する事項：「もし同意を撤回される場合には同意撤回書にあなたの署名をいただきます」はやや高圧的な記載に感じます。「もし同意を撤回される場合には同意撤回書に署名して主治医に提出してください」のような記載を検討してください。	医学専門家	ご指摘通り修正いたしました。
38	指示・提案	同意説明文書 p15 8.	ここは患者の意思に対応する説明をしているので、下段の「または」以下の説明は参加拒否なら必要ないし、同意を撤回しなくても有り得る話なので、別の適した場所がよろし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。18.1の3)にも同様の内容記載がありますので、8.については削除いたしました。
39	指示・提案	同意説明文書 p16 10.	代諾者の説明がありますが、同意書・同意撤回書にも代諾者の署名欄が必要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。臨床研究法にあわせて記載しましたが、この代諾者は資料の閲覧について求めればできるという内容であり、試験自体の同意については患者本人の意思で実施したいと考えております。
40	質問	同意説明文書 p16 12.	12. 試料等の保管及び廃棄の方法：他の研究を実施する場合に、同意撤回の機会提供はどうしますでしょうか（例：ホームページに研究について公開し、オプトアウトで撤回の機会を与える）。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。TORGのホームページに研究について公開し、オプトアウトで撤回の機会を与えるようにいたします。
41	指示・提案	同意説明文書 p19 14.	14 苦情および問い合わせへの対応に関する体制 ・P22 19.5 研究責任医師の指名と連絡先にも、研究代表者、WJOG事務局が記載されています。(それぞれ電話番号が違います。)役割などに合わせ記載整備をお願いします。 ・被験者がTORG事務局や、WJOG事務局へ問い合わせ可能な、曜日や時間など表記されるのはいかがでしょうか。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。確かにそれぞれわかりにくい記載でしたので、問い合わせ先はTORG一本化としましたが、WJOGとの2つのグループが支援している事の説明を加えました。
42	指示・提案	同意説明文書 p19 15.	バイオマーカー測定検査の費用は研究者負担ではありませんか。	医学専門家	バイオマーカーの測定に要する費用は、本研究の運営資金が用いられることを追記致しました。
43	指示・提案	同意説明文書 p22 19. 3	「この薬を使用した後・・・」とありますが、被験薬は1種類ではないため、「この臨床研究に参加に同意され、いずれかの治療群の薬剤を服用された後、身体に何かおかしいと感じることがありましたら（例えば、骨折により入院された時、他の医療機関を受診された時など）」、速やかに（P22 19.5 研究責任医師の氏名と連絡先）担当医師に連絡してください、等記載整備をお願いします。	医学専門家	修正致しました。
44	総評		EGFR遺伝子変異陽性肺がん患者に対する無作為化比較第2相試験である。標準治療群は最初からオシメルチニブを投与し、試験治療群はアファチニブ・オシメルチニブの逐次療法を行い、2年PFSを主要評価項目としている。 試験薬はいずれもすでに標準治療薬として使用されており、安全性に問題はない。主要評価項目がPFSであるので、試験の質を高めるには、8週毎のCT撮影が確実に実行できるよう対策を立てることが重要である。臨床現場の問題を取り上げた臨床研究であり、得られる結果は、有意義なものとなると期待する。	技術専門員	ありがとうございます。8週毎のCT撮影が行えるように登録時に各症例毎の今後のCT撮影のタイミングをお知らせする対策を講じます。
45	総評		研究としての意義があり、計画、体制等特に大きな問題点は無く、迅速に遂行していただきたいと思っております。	医学専門家	ありがとうございます。試験完遂を目指して最大限努力いたします。

46	総評		実施について問題ないと考えます。もっとも、形式面で修正すべき点が多かったことは気になった。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。ご指摘いただいた点について修正致しました。
47	総評		EGFR-TKIの切替療法という新しいコンセプトによる研究であり興味深い。	医学専門家	ありがとうございます。
48	総評		特段に大きな問題を感じた点はありませんでした。同意説明文書など、わかりやすく丁寧に作ら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		既に承認されている薬剤を用いた臨床研究であり、実施には問題ないと思います。	医学専門家	ありがとうございます。
50	総評		研究を行うことは差し支えないかと思えます。	医学専門家	ありがとうございます。
51	総評		EGFR遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療戦略として、治療レジメン仮説に基づき計画された臨床研究であり意義ある研究と思えます。	医学専門家	ありがとうございます。
52	誤記・不整合	同意説明文書 p2 1.	「…旨及び…旨」同意説明文書の多くの個所で「旨」が用いられているが、「こと」に置き換えたほうが良いのではないかと。 P14 6. P15 8. P16 10.	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
53	誤記・不整合	同意説明文書 p3 1.4	1.4同意事項の本文 → 日本語の表現を正確にしてください。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
54	誤記・不整合	同意説明文書 p4 1.5.1 p16 11. 12.	・1行目 スペースが空いている（第二世代、の前） ・11.「本研究に関連した データ」スペースが空いている ・12.「生物学 教室」スペースが空いている。	生命倫理・法律の専門家	スペースを削除致しました。
55	誤記・不整合	同意説明文書 p7 3.2	5行目 末尾が「患者」のままになっています。次の行の「登録する」については、対象者に明確にわかるよう、何に登録した後14日以内であるのかを具体的に記載すべき。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
56	誤記・不整合	同意説明文書 p8 3.2	「精神・神経な病気」修正をお願いします。 「とても重い過敏症」重篤な過敏症といった表現でわかると思います。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
57	誤記・不整合	同意説明文書 p8 3.3	「無作為な方法」二か所ありますが、「無作為により決めることになります」、「この方法は」、といった表現でよいと思います。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
58	誤記・不整合	同意説明文書 p8 4.1	「特別な報酬が」利益とかメリットといった表現でよいと思います。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
59	誤記・不整合	同意説明文書 p9 4.3	片方は「約4割」もう片方は「約22%」となっているが、いずれかに表現を統一すべき。単位をパーセントに統一してはどうか。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
60	誤記・不整合	同意説明文書 p10~13	表についてはページをまたいでいるとわかりにくい（特に4.6 試験のスケジュール）。同一ページとなるようにレイアウトを工夫すべき。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
	誤記・不整合	同意説明文書 p13 4.6	被験者にとって項目や評価時期は読み進めるガイドであり、同一ページに収めるか、ガイドと共にお示しできるよう記載整備をお願いします。	医学専門家	
61	誤記・不整合	同意説明文書 p14~15	6.と7. 同一の項でよいのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	6の項を削除いたしました。
62	誤記・不整合	同意説明文書 p16 11. p22 19.2	「新潟大学中央臨床研究審査委員会の人」委員など別の表現の方が良いのではないかと。「任命された人」「そのような人」についても同様。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
63	誤記・不整合	同意説明文書 p17 12.	7行目「できませんので」 ごさいませので、といった表現の方が良いのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
64	誤記・不整合	同意説明文書 p20 17.	1～2行目「研究対象者が」あなたご自身で、といった表現の方が明確ではないかと。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
65	誤記・不整合	同意説明文書 p20 17.	・5行目「もし」削除。 ・過失があった場合等一般的な場合についても簡潔に説明をすべきと考えます。	生命倫理・法律の専門家	賠償と補償が受けられないもしくは制限される健康被害について追記を行いました。
66	誤記・不整合	同意説明文書 p21 19.1	3行目「相談に応じます」対応します、といった表現の方が良いのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
67	誤記・不整合	同意説明文書 p25 同意書	・1 改行後のスペース ・6、8、10 「旨」	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
68	誤記・不整合	同意説明文書 p26 同意撤回書	同意撤回書の表題が前ページに入ってしまった。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
69	誤記・不整合	研究計画書 p 19ほか複数箇所	「規準」とあるが、「基準」の方が適切ではないかと。	生命倫理・法律の専門家	修正いたしました。
70	誤記・不整合	研究計画書 p 24~25 8.5	8.5スタディーカレンダー 表については途中で改ページがない形とすべきではないかと。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
71	誤記・不整合	研究計画書 p 35 13.3.	ここだけが「患者さん」となっている。	生命倫理・法律の専門家	修正致しました。
72	誤記・不整合	研究計画書 p 37 13.8.	9～10行目は1～2行目と同じ内容でしょうか。同じであれば削除した方がよいのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	9～10行目を削除しました。
73	誤記・不整合	同意説明文書 p 4.	第一、第二ときて第IIIになっています。	医学専門家	修正致しました。

追加 1				<p>全ての研究課題名を「上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第II相試験(TORG1939/WJOG12919L)」に統一しました。</p>
追加 2				<p>神奈川県立がんセンターの研究責任医師、研究分担医師の変更に伴い、分担医師リスト、COIファイル、要件確認シートを変更致しました。</p>
追加 3				<p>資金提供を受けております企業の安全性部門から妊娠についても緊急報告で対応いただく事が必要との事で、「別紙3_有害事象報告取り扱い」におきまして、妊娠に関する対応が必要と判断し追記させて頂きました。</p>