

第9回 岩手医科大学臨床研究審査委員会 議事録

日 時：2020年2月17日（月） 18時00分～19時00分

場 所：岩手医科大学附属内丸メディカルセンター1号館3階 医学部大会議室

岩手医科大学附属病院 10階中会議室（テレビ会議）

出欠状況：以下のとおり。

| | 氏名 | 区分 | 内部/外部 | 性別 | 出欠 |
|------|--------|----|--------------|----|----|
| 委員長 | 福島 明宗 | ① | 内部（同一医療機関） | 男 | 出 |
| 副委員長 | 肥田 圭介 | ① | 内部（同一医療機関） | 男 | 出 |
| 委員 | 別府 高明 | ① | 内部（同一医療機関） | 男 | 出 |
| 委員 | 岸 光男 | ① | 内部（同一医療機関） | 男 | 出 |
| 委員 | 工藤 賢三 | ① | 内部（同一医療機関） | 男 | 出 |
| 委員 | 宮田 剛 | ① | 外部 | 男 | 出 |
| 委員 | 川村 実 | ① | 外部 | 男 | 欠 |
| 委員 | 小田中 健策 | ① | 外部 | 男 | 出 |
| 委員 | 奥野 雅子 | ① | 外部 | 女 | 出 |
| 委員 | 高橋 耕 | ② | 外部 | 男 | 出 |
| 委員 | 遠藤 寿一 | ② | 内部（同一医療機関以外） | 男 | 出 |
| 委員 | 相澤 文恵 | ③ | 内部（同一医療機関以外） | 女 | 出 |
| 委員 | 江本 理恵 | ③ | 外部 | 女 | 出 |
| 委員 | 黒田 大介 | ③ | 外部 | 男 | 出 |
| 委員 | 齋藤 俊明 | ③ | 外部 | 男 | 出 |

<区 分>

- ① 医学又は医療の専門家
- ② 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者
- ③ 上記以外の一般の立場の者

<陪 席>

- ・岩手医科大学臨床研究審査委員会事務局 5名

開催に先立ち、委員15名の内、上記①～③の14名の委員の出席（5名以上）、男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること、上記①～③の1名以上の出席、内部委員（同一医療機関（本学附属病院に所属している者及び附属病院と密接な関係を有する者））が5名（出席委員の総数の半数未満）、本学に所属しない者が7名の出席により、「岩手医科大学臨床研究審査委員会規程」第9条の成立要件を満たしていることにより委員会が成立したとの報告が行われた。

また、審査対象の特定臨床研究の研究者等と利益相反関係にある委員がいないことを確認し

た。

議 題： 1. 特定臨床研究の審査（新規審査） 資料2

研究課題名：オシメルチニブ耐性非小細胞肺癌に対してのアファチニブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセド併用療法（ACP療法）の第II相臨床試験

申請者：岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野 教授 前門戸 任

2. 報告事項

1) 他機関の認定臨床研究審査委員会が行う模擬審査の傍聴報告

・埼玉医科大学（1月30日） 資料2

・昭和大学（2月4日） 資料3

3. 審議事項

1) 2020年度 岩手医科大学臨床研究審査委員会の開催について 資料4

4. その他

議 事：

福島委員長の司会進行で、以下のとおり審議した。なお、審査を実施するにあたり、委員会の成立要件を満たしていること及び出席委員の利益相反について確認した。（利益相反関係にある委員は無し。）

1. 特定臨床研究の審査（新規審査） 資料1

(1) 臨床研究課題名：オシメルチニブ耐性非小細胞肺癌に対してのアファチニブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセド併用療法（ACP療法）の第II相臨床試験

(2) 研究代表医師名：岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野 教授 前門戸 任

(3) 研究代表医師の実施医療機関名：岩手医科大学

(4) 申請受理日：2020年1月10日

(5) 審査意見業務の内容：

ア 申請者（前門戸教授）より、申請した特定臨床研究の概要について、以下のとおり説明があった。

- ・本臨床研究は、研究計画書のデザインのところに記載されているように、EGFR遺伝子変異陽性患者を対象としている。
- ・本臨床研究の対象者にはイレッサという医薬品が間質性肺炎を発症することはあるが良く効くことが分かっているが、その他にアファチニブ等の医薬品も有効であることが分かっている。しかし、これらの医薬品も投与してから1年も経過すると耐性がでてくる。これは、別の遺伝子変異が出現して耐性になるようである。この耐性の中の「T790M」に対しての医薬品としてオシメルチニブという医薬品が開発された。
- ・開発されたオシメルチニブは、「T790M」以外の遺伝子変異（通常の遺伝子変異）にも効くことが分かってきており、現在ではファーストラインから使用されるようになってき

ている。

- ・オシメルチニブが耐性になった後の治療法は分かっていない。
- ・そこで、化学療法がスタンダードな治療法であるが、これに、広い範囲（T790M だけでなく、HER2、HER3、HER4 等）で有効とされているアファチニブを加えることによってその効果を期待できないかということを検証するのが今回の研究である。
- ・本研究は、オシメルチニブが耐性になった患者さんに対して、カルボプラチンとペトレキセドにアファチニブを加えて投与する。
- ・アファチニブは 20 mg で通常の半分（40 mg）の投与量としている。これは、第 1 相試験で実証済みであり、アファチニブを 20 mg より多く投与した際に副作用が発生したという事実に基づいて設定している。前試験で安全性を確認したうえで設定した投与量である。
- ・化学療法は大体 4 サイクル実施して維持療法を加えるというのが通常であり、4 サイクルを 3 剤療法で実施した後、アファチニブとペトレキセドの投与を継続していくというものである。
- ・本試験の重要な点は 6 か月の無増悪生存割合である。
- ・症例数の算定について、EGFR-TKI の場合、オシメルチニブ投与の治療では 1 か月も持たずに増悪してしまうということではあるが、化学療法と併用することによって期待できる数値を既知の情報から算出し、不適格症例を考慮して 35 例としている。
- ・本研究では耐性機序が非常に問題となってくるため、採取した血液を次世代シーケンサー（NGS）を用いて観察する。
- ・本研究の副次項目にバイオマーカー解析があるが、近畿大学と契約を提携し、解析を依頼する予定である。

イ 申請者からの概要説明を踏まえ、以下のとおり質疑応答が行われた。

委員長：技術専門員の方からの評価について、疾患領域の専門家からは、本臨床試験は魅力的であり、患者さんへの安全性の配慮、利益、不利益、患者さんの意思で参加・不参加、途中参加の撤回やプライバシーの保護等も明記されていて妥当であるとの評価を得ている。また、倫理的にも問題ないとの評価であった。

生物統計家からは、症例数の設計について、不適格例の考慮等、適切に為されていると判断するとの意見がある一方、 Kaplan-Meier 法による曲線推定をし、その差については基本的にログランク検定のような手法で解析すると思うが、交絡因子の可能性を考慮して Cox 比例ハザード分析のような方法も検討されたら良いのでは無いかとの意見があった。これについてどうか。

申請者：本試験に関しては、2 群比較ではなく、単アーム試験で全ての患者に 3 剤療法を割り当てるといったものである。2 群比較（どちらの群が良いかを検証する試験）であれば良いと思うが、単アーム試験でこれまでやられてきた試験との比較となるので、Cox 比例ハザード分析は不適切であるかと思う。もし 2 群に分けるとしても症例数が 35 例と少ない第 2 相試験であり、それぞれの因子に関する分析というのは難しいと思われる。

①委員：アファチニブ無しのカルボプラチン+ペメトレキセド2剤併用療法は多く用いられる治療法なのか。

申請者：スタンダードな治療法の中には、2剤療法、プラチナ+第三世代の化学療法があり、第三世代の化学療法の中に、ペメトレキセドやパクリタキセル等がある。本研究の疾患に対してはペメトレキセドが適応となっている。

①委員：かなり実施されている治療でデータがあるということだと思うが、患者の説明文書の中には「EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の後の治療法については、まだ定まったものが無いのが現状です。一般的には2種類の抗がん剤併用療法、または2種類の抗がん剤と血管新生阻害剤の併用療法が行われますが、治療成績は十分ではありません」と記載されている。2剤併用療法は十分に分かっているということであれば、この部分は記載し直した方が良いのではないか。

申請者：オシメルチニブが使用された後にどういう治療法が良いかについてはよく分かっていない。また、耐性についてもどのようにでてくるかが分かっていない。化学療法については全般的に効くだろうということでガイドラインでは述べられているが、欧米では抗がん剤を使用しない治療もあり、オシメルチニブが耐性になった後の治療法については良く分かっていない。

①委員：年齢制限について、肺癌では用いないのか。

申請者：75歳以上が肺癌領域では高齢者となっているが、昨年の米国癌治療学会（ASCO）において、日本からでたものであるが、カルボプラチン及びペメトレキセドは高齢者に対しても、今まで認められているドセタキセルとほぼ同等又はそれ以上の効果があると報告されている。高齢者に対しても十分使えるレジメであると思われる。後は、インバスティゲーターとなる患者さんの全身状態（PS）がどれくらい良いかどうかという判断に任せているところである。

①委員：説明同意文書6/16の「検査スケジュール」について、「※1」と「※2」の説明はあるが、「※」の説明がないので、明らかにしていただければと思う。

申請者：この「※」は不要なものと思われるので、削除する。

①委員：今回は第2相試験ということでこの後第3相試験も想定しているものと思うが、第2相試験の目的は有効性の確認ということで良いか。

申請者：プライマリーエンドポイントが一番の目的であり、主要評価項目として6か月経過時としており、これまでの治療法では6か月十分効いているということがあまりなかったが、本試験では60%以上効いていることを期待している。

①委員：基本的に探索的な臨床試験であると思うが、有効性を確認しているということで良いか。

申請者：そのように考えている。

①委員：先程の説明から標準治療は無いというのはないと思ったがどうか。探索的に第2相試験を実施し、他の候補となるものがでてきたときに第3相試験を実施するというように解釈したかどうか。

申請者：オシメルチニブ耐性後の標準治療が無いということもあり、対スタンダードな治

療というような試験にはならないかと思うが、日本ではガイドライン上、単に化学療法となっていることから、カルボプラチン+ペメトレキセド±アファチニブというような形の第3相試験になるのではないかと考えている。

我々の領域では、「免疫チェックポイント阻害剤」というのが良く使用されるが、EGFR 遺伝子変異があるとたばこも吸っていなくて遺伝子もほとんど傷ついていないということで抗原がほとんどでないと言われてる。EGFR 遺伝子変異に免疫チェックポイント阻害剤は使えないという現状を踏まえると、先に述べたような形での第3相試験は今後あると思われる。

①委員：本試験について、レジユメが変わってくるということと、二次治療で使用されるということであるが、監督すれば安全性は保たれるということではあるが、オシメルチニブ治療後のセカンドラインでの治療としてのこれまでの成績等があまり記載されていない。安全性の面からどのように配慮されているかをお聞きしたい。

申請者：前試験がファーストラインであり、その試験はアファチニブ 20 mg/日 (day 8-18) から開始されている。今回の試験ではアファチニブを day 1 から投与し続けるということで、アファチニブ等の単剤投与とは同じではあるが、前試験とは投与方法が異なるため、開始後、何例か実施した時点で中間解析を行って毒性例をチェックするかどうかの意見はでていた。アファチニブを製造しているドイツの会社とも協議したところであるが、そもそもアファチニブ自体は継続して投与する薬であることから、注意して投与し、毒性が多数であるようであれば設置する効果安全性評価委員会の委員である東北大学の先生に評価をいただき、中止する等の対応を行う想定である。このような試験デザインでドイツの会社も通ったところである。

①委員：オシメルチニブの毒性のプロファイルが良く分からないところだが、セカンドラインに何か影響を及ぼすということはあるのか。

申請者：オシメルチニブはワイドタイプの EGFR には結合が非常に弱いというところがあり、今までの TKI よりもかなり毒性が低いと考えられている。但し、今までのアファチニブ等では見られなかった新毒性や QT の延長などといった問題は出てくる。間質性肺炎に関してもそれなりに多いということが言える。しかし、EGFR-TKI による間質性肺炎は大体1か月以内に起きてくるものであり、オシメルチニブを投与して間質性肺炎を起こした患者は本試験に登録されないとしている。そのことから、本試験には EGFR-TKI による副作用が起きずらい患者が入ってくると思われれますし、オシメルチニブの半減期からするとアファチニブを投与する頃にはウォッシュアップされているだろうというところでプロトコルが作成されている。

①委員：同意説明文書の9/16 ページに、第1相試験の副作用の発現数について記載されているが、試験の参加人数は何人だったのか。

申請者：第1相試験ではよく用いられるものであるが、まずは3名を選出し、ある副作用が発生したらそれ以上の段階には上がれないとしていた。なお、その際に副作用は発生したものの問題のあるものではなかったため、アファチニブを 30 mg 投与す

ることとしてさらに3名登録して実施したところ、問題のある副作用（肝機能障害等）が発生したため至適用量を一段下げた20 mgに設定したという経緯がある。よって、アファチニブを20 mg投与の登録者3名でその副作用の発現数を記載したものである。

①委員：健康被害に対する補償の記載について、3ページ目に医療手当及び医療費の記載があるが、患者さんには医療手当と医療費の違いが分からないのではないかと思うがどうか。

申請者：1か月間は免責期間があるが、試験との因果関係がある副作用は、免責期間を過ぎても治療している場合には医療手当の36,000円が支給される。また、健康保険で支払われる分を差し引いた医療費（実際に患者さんが支払う分）に関しては、1か月あたり100万円を上限に支払いがなされる。委員の先生の仰るとおり、医療手当が何で医療費が何かということが分かり難いので、注釈を入れる等、説明を付記したいと思う。

①委員：説明同意文書の3/16の「近年、肺癌に対するEGFR～」の次の行に、「ただしEGFRチロシンキナーゼ投与後の～」と記載されているが、「EGFRチロシンキナーゼ阻害剤投与後の～」ではないか。

申請者：ご指摘のとおり修正する。

③委員：一般の立場の者として、一般的にがん治療に関しては厳しい副作用があるということは知っているが、今回の研究で記載されている副作用は標準的な治療よりも大きいものなのか、それとも小さいものなのか。妊娠や胎児に影響がでる可能性があることが記載されているが、これは通常がん治療を行っている場合にはあることなのか、今回の研究に限ってのことなのか分からない。その点が知りたい。

申請者：同意説明文書には状況が悪いことをしっかり記載しなければならず、患者さんが拒否できるように副作用のことはしっかり記載している。本研究の参加によって記載されている副作用が余計に発生するかどうかについてだが、化学療法だけで考えると胎児に影響がでる可能性があり、妊娠は避けていただかなければならないし、説明文書等に記載されている副作用が発生する可能性はほとんどある。アファチニブの副作用に関しては、オシメルチニブの投与で大体のところは分かっているが、20 mgの少ない投与ということでそれに相応する副作用はあると予想している。ただ、化学療法とEGFRチロシンキナーゼ阻害剤というのは副作用の出方が違うということであり、副作用が強くなるというよりは副作用の範囲が広がるものであり、それが患者さんの負担にはなるかと思う。患者さんへの説明に関しては楽な治療とは言えず、副作用が強くなることはないが、副作用の範囲が広がるというような話になるかと思う。

③委員：一般の立場の者としては、そのあたりの事情も記載されていると安心して参加できるのではないかと感じた。ご検討いただければと思う。

②委員：利益相反に関して、研究計画書や説明文書p.13/16に「この試験に使用するお薬を製造販売する会社から個人的な利益を得ている研究者がいますが～」と記載さ

れているが、具体的にどのような利益を得ているのか。参考までに教えていただきたい。

申請者：ベーリンガーインゲルハイム社からの研究費がグローバルから日本企業に入り、そこから配分される。また、それ以外にベーリンガーインゲルハイム社から資金提供を受けて実施している研究もある。その他、本研究の研究責任者等がベーリンガーインゲルハイム社から講演謝金を得ている。この点が利益相反になる部分であるが、しっかりと臨床研究法に則り、必要書類を作成して提出している。

②委員：今回特定臨床研究として取り上げたのは、適用外と資金提供の両方に跨ったためのものなのか、それとも資金提供があったためなのか。

申請者：添付文書上に、化学療法とアフアチニブの併用について、不可とは記載されていないが、特に記載されてもいない。添付文書上の適用外であり、ベーリンガーインゲルハイム社からサポートを受けた臨床研究というところで、観察研究というよりは前向きな特定臨床研究ということで認定臨床研究審査委員会に申請させていただいたところである。

ウ 申請者からの明及び質疑応答の内容を踏まえ、再申請された特定臨床研究の実施の可否について以下のとおり審議した。

①委員：申請書等の記載もしっかりしており、委員の先生が指摘した説明文書の記載事項に関して修正されれば問題ないものと思う。

③委員：患者さんへの説明文書について非常に分かりやすく記載されているものと思う。ただ、副作用の記載に関して、標準的な治療と本研究に参加した場合の違いをしっかりと明記していただければと非常に良いと思う。また、オシメルチニブ耐性後の治療に関して、どのような治療があつて、その他に本研究に参加することによる治療があることが明記されていれば分かりやすいと感じた。

①委員：本研究は企業による資金提供の他に、アフアチニブの用量自体が違うので、適応外の特定臨床研究に該当するものと思う。説明同意文書の予想される副作用について、生命に関わるような副作用は間質性肺炎でそれ以外は軽度のような記載になっているが、一般的な立場からすると重篤性に関してもう一文盛り込む必要があるのではないかと思う。探索的な第2相試験であるので、副作用に配慮するような記載を加えるなど、もう少し安全性に配慮しても良いのではないかと思う。

②委員：倫理的な面など、基本線はしっかりとおさえられているので、委員の先生方から出された説明同意文書に対する意見に関して修正されれば良いものと思う。

①委員：委員の先生方からだされた説明同意文書に関する意見に対して修正していただければと良いと思う。

①委員：他の委員の先生の意見を同じである。

③委員：他の委員の先生と同じである。ただ、説明同意文書の1ページ目に記載されている「第1相試験」「第2相試験」について、算用数字になっているが、研究課

題等はローマ数字になっているので、どちらか一方に統一した方が良いと思う。

③委員：説明同意文書の副作用の記載に関して、一般の方でも安心して受けられるように検討していただければと思う。また、利益相反に関して、個人的な利益を受けている研究者というのは一般の立場からすると誤解を招くような記載にもとられる可能性があるので、もう少し具体的に記載した方が良いかと思う。最後に、説明同意文書の体裁に関して、文章の最初の1文字が下がっているところとそうでないところがあるので、統一していただければと思う。

①委員：委員の皆さんの指摘事項について修正していただければと思う。医薬品の併用に関する安全性情報について、副作用について丁寧に記載されているが、併用に関する危険性（リスク）の説明が不足していると思うので、その点を加筆していただければと思う。

③委員：同意説明文書の「患者さんに守っていただきたいこと」に関して、定期的な来院等、同意取得後に行われることも入ってきており、同意しなければならないように捉えられる可能性もあるのではないかと思う。例えば、本項目の妊娠してはならない等の部分は冒頭の参加いただけない方の記載に含め、定期的な来院等については研究に参加することの同意を得た段階で注意事項として別紙として作成してお渡しする等の方法もあるかと思うので、検討していただければと思う。

③委員：特に追加の意見はない。

②委員：研究の必要性も高く、アフアチニブの投与量も低減して副作用の発現を工夫されているので、問題ないかと思う。

①委員：医療手当や医療費の補償について、説明を加えていただければ問題ないかと思う。

(6) 結論

1) 判定：継続審査（簡便な審査とする。全会一致）

2) 「承認」以外の場合の理由等：

標準治療と本研究で行われる治療との相違点、副作用（併用に危険性の説明等）、補償の種類等、記載の追記が必要と感じる。

以上のことから「委員会からの意見」に対応したうえで再審査（簡便な審査）を受ける必要があると判断したため。

3) 委員会からの意見（結果通知書への記載事項）：

- ・同意説明文書 p. 6/16 の「検査スケジュール」について、「※1」と「※2」の説明はあるが、「※」の説明がないので付記すること。なお、不要な場合は削除すること。
- ・同意説明文書に付録として「健康被害に対する補償について」記載されているが、その中の「医療手当」と「医療費」の違いが分かり難いので、説明を付記する等、検討す

ること。

- ・説明同意文書の p. 3/16 の「近年、肺癌に対する EGFR～」の次の行に、「ただし EGFR チロシンキナーゼ投与後の～」と記載されているが、「EGFR チロシンキナーゼ阻害剤投与後の～」の誤りではないかと思う。確認すること。
- ・同意説明文書等に記載されている副作用は標準的な治療よりも大きいものなのか、それとも小さいものなのか。妊娠や胎児に影響がでる可能性があることが記載されているが、これは通常がん治療を行っている場合にはあることなのか、今回の研究に限ったことなのか不明瞭である。その部分の事情が記載されていると安心して参加できるものと思われるため、説明を追記する等、検討すること。
- ・標準的な治療と本研究に参加した場合の治療の違いを明確に記載すること。また、オシメルチニブ耐性後の治療に関して、本研究に参加することによる治療も含めてどのような治療があるのかを明記すること。
- ・説明同意文書の「予想される副作用等について」、生命に関わるような副作用は間質性肺炎のみでそれ以外は軽度のような記載に見えるが、もう少し重篤性に関する記載があると良いと思われる。探索的な第2相試験であるので、副作用に配慮するような記載を加えるなど、検討すること。
- ・説明同意文書の1ページ目に記載されている「第1相試験」「第2相試験」について、算用数字になっているが、研究課題等はローマ数字になっているので、どちらか一方に統一すること。
- ・医薬品の併用に関する安全性情報について、副作用について丁寧に記載されているが、併用に関する危険性（リスク）の説明が不足していると思われるので、その点を追記すること。
- ・利益相反の記載に関して、個人的な利益を受けている研究者というのは一般の立場からすると誤解を招くような記載にもとられる可能性があるため、もう少し具体的に記載すること。
- ・説明同意文書の体裁に関して、文章の最初の1文字が下がっているところとそうでないところがあるので、統一すること。
- ・同意説明文書の「患者さんに守っていただきたいこと」の記載に関して、定期的な来院等は同意取得後にお話することであって、本項目に記載されていることによって研究への参加を促しているように捉えられる可能性はないか。例えば、本項目の妊娠してはならない等の記載部分は冒頭の参加いただけない方の記載に含め、定期的な来院等については同意取得後に注意事項として作成したものをお渡しする等の方法もあるかと思うので、検討すること。
- ・同意説明文書の「健康被害に対する補償」に関する記載について、患者さんには医療手当と医療費の違いが分からないのではないかと思うので、説明を付記する等、記載方法を検討すること。

2. 報告事項

1) 他機関の認定臨床研究審査委員会が行う模擬審査の傍聴報告 資料2、3

福島委員長より、埼玉医科大学及び昭和大学が行う模擬審査の傍聴について、資料に基づき報告があった。

以上