

## 第 8 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 平成 31 年 2 月 4 日 (月) 15 時 00 分~17 時 00 分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウイング棟 6 階 613 会議室  
議題 : 健康成人男性を対象とした生体リズムに及ぼす緑内障治療薬の影響

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

医療法人相生会 博多クリニック 吉原 達也

実施医療機関 : 医療法人相生会 博多クリニック 吉原 達也

実施計画受領日 : 平成 31 年 1 月 22 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、津田副委員長、西田委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項\*

結論及びその理由 :

「継続審査」(簡便な審査) 賛成 : 6 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 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 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 : 本研究において、江頭委員はモニタリング業務を担当することから、審査意見等業務には参加しない。

### 【 審議課題 】

健康成人男性を対象として生体リズムに及ぼす緑内障治療薬の影響

#### 【質疑応答】

ロ 2 : どこまで書くのかわからないのですが、試料・情報の保管および廃棄について、研究計画書の 19 頁ですが研究責任医師によって嚴重に保管するとあります。説明同意文書の 14 頁を読むと、「試料は九州大学薬学研究院で 5 年間保管されます」とありますが、どこで責任を持って保管されるのか、また記録はどなたが保存されるのかを書いていただいた方がわかりやすいと思います。試料はまず九大の薬学研究院ですね。

申請者 : はい。提供して 5 年後に廃棄です。

ロ 2 : 5 年間は責任をもって九大が保管するのですね。これはその後、九州大学薬学研究院において廃棄されるということになるので、九大が責任を持って預かっているのだらうと思うのですが、責任者は九大のどなたなのかということと、説明文書の 15 頁に「この臨床研究で得られた記録類は、5 年間保存し、5 年間経過して時点で廃棄します」とありますが、記録はどなたが保管するのですか？

申請者 : 基本的に記録類は実施医療機関での保管致しまして、必要なものについては個人情報を除いた状態でお渡しして、対応表は当院で責任を持って保管して、最終的には廃棄する。

試料類につきましては、九大の薬学研究院へお渡しして、そちらの方で検査をしまして、九大の責任においてその後廃棄されるということになると思います。

ロ 2：そうすると、記録の方は責任医師の吉原先生が責任を持たれるということですか？

申請者：最終的には施設長の白源先生になると思います。

ロ 2：今までに説明同意文書の中には、個人情報管理責任者の所属やお名前を挙げていたものですから、新しい研究ではそれはないのかとも思いましたが…

事務局：今のご指摘につきましては、申請書の2頁15項 人体取得試料・情報の「個人情報管理者」の欄に、藤井 隆市先生のお名前がございます。こちらが先ほどのご指摘にあった部分かと存じます。こちらは少し読み取りにくいところだと思います。

ロ 2：藤井先生は九大の薬学の先生ですか？

イ 1：藤井先生は相生会の方ですか？

ロ 2：こちらは記録ですね。

イ 1：試料は九大に送るわけですね。

ロ 2：5年後に処分するみたいですね。その間は九大のどなたが責任を持たれるのか…

イ 1：そうですね。九大側の責任者をきちんと決めておくべきですね。

申請者：説明文書に、九大の責任者として大戸先生を追記したらよろしいでしょうか？

イ 1：それでよろしいと思います。もう1点、今のところで、「唾液の検体及び毛包検体は九大薬学研究院へ提供されます」と書いてありますが、この場合は「提供」というのは不自然かもしれませんね。測定するために送るのだから、「九大で測定します」という書き方にした方が良いと思います。「提供」となると別の研究に使うような印象になる気がします。

イ 1：その他ではいかがですか？

イ 1：以前の試験はどこで終わってどうなりましたか。

申請者：前の試験は、計画した半分の被検者を解析したところで中止しています。

イ 1：それはどのような理由で中止になったのですか？

申請者：単純に、これ以上増やしても有意差が得られないだろうという判断で中止しました。

イ 1：前回と今回とでは何が違うのでしょうか？

申請者：大きな点は、前回の試験では唾液中のメラトニンを指標に測定したのですが、今回はコルチゾールと網膜電位です。

イ 1：マーカーが違うということですね。

申請者：はい。そうです。

イ 1：では介入自体は変わらないですか？以前にも顎に塗布しましたか。

申請者：顎に塗布するのは新たに追加しました。

イ 1：顎に塗布するというのは、どのような理由でしょうか。

申請者：培養細胞に直接ラタノプロストを暴露した際に、時計遺伝子の発現が変化するというデータが得られましたので、顎に塗ると顎の細胞に直接薬液が作用して遺伝子の発現が変化するだろう、ということをご期待しています。

イ 1：髭を抜くからですか？

申請者：はい。

イ 1：髭じゃなければどこでも良いのでしょうか。

申請者：もともと髭で時計遺伝子の発現変化を見ている論文がありますので、それを参考にして「髭」にしています。

イ 1：目と顎と投与時間が違うのはどうしてでしょうか。

申請者：見たいマーカーが違うというのが大きな理由で、A パートの方は、コルチゾールをメインの指標にしたいと考えておりまして、コルチゾールは日内変動がありまして、今回 17 時に点眼するというようにしていますが、これはコルチゾールの濃度が低くなる時間帯になっています。低くなる時間帯に刺激を加えると、より低いところから高いところへ上がるので反応が見やすいただろうと考えています。逆に朝点眼してしまうと、濃度が高い時間帯なので、それ以上上がってこない可能性を危惧していて、コルチゾールを見たい A パートでは濃度が低い 17 時に点眼することになっています。B パートの方は、時計遺伝子の発現を指標にしたいのですが、この場合は、時計遺伝子の発現がやや低い時間帯というのを選択していますので、A パートと同じ理由です。見たいものが低い時間帯に刺激を加えることを意図して、時間を決めています。

イ 2：では A と B で直接の関係性はあまりないのですね。

申請者：直接の関係性はありません。「体内リズムの指標が動くかどうかを見たい」という試験になります。

イ 3：A と B は同時に行うのでしょうか。どういう順書になりますか？

申請者：同時に行うことは考えておりません。同じ日にするわけではないので、少しずつ、できる場所で進めていくようにしたいと考えています。

イ 2：8 例というのは一度に来ていただくのですか？

イ 2：保険の見積もりは取ってありますか？

申請者：はい。見積もりは取っています。

イ 1：網膜電位図というのも日内変動があるのですか。

申請者：はい。人でも変動があります。

イ 1：それは実際に視力と関係があるのですか？

申請者：ERG 網膜電位図自体に日内変動はあると言われてはいるのですが、直接視力等には影響はないと言われています。光の受容ということに関しては大きな差があると報告されています。

ロ 2：健康被害が発生した場合の保険の見積もりを取っておられるということであれば、説明同意文書の「健康被害が発生した場合の補償について」の項目に記載をした方が良いと思います。ここには「万が一あなたに健康被害が発生した場合には、適切な治療および補償が受けられます」と書いてありますが、保険については記載がないので、書いておかれた方が安心されると思います。

申請者：はい。ありがとうございます。

イ 1：そうですね。

イ 1：今、健康被害の話が出ましたが、虹彩の色素沈着が一番後に残る副作用としてありますが、これまではどうでしたか。

申請者：ないですね…。日本人の場合もともと色素が強いから、色素沈着が起きてもあまり気付

かないと言われています。白人の方ですと気になるようですが…。

イ 1：問題にはならないようですね。

イ 2：被検者はどのようにして集めるのですか？

申請者：当院は治験施設ですので、いつも被検者募集を行っている手順で募集をして、来ていただくということにしています。

イ 1：これは何日間か続けて点眼するわけではないのですか。1回だけですか？

申請者：1回だけです。単回投与後の効果を2時間なり4時間見るということで、プラセボか実薬を入れ替えて行います。そのお薬自体は1回だけです。

イ 1：それで差が出そうなのですか？

申請者：Vivoで行った感じだと、基礎研究的には1回で反応しそうです。

イ 1：1回点眼して、1週間以上空けて2回目を行うということですね。コルチゾールは1回だけなら採血した方が早くないですか？

申請者：ストレス反応性の因子ということが挙げられますので、単回でコルチゾールを回収するというのではなく、点眼する前後でコルチゾールの分泌の変化を見るという意味では、連続で採血してしまうとブレが生じるということが論文にも記載がありますので、経時的にサンプルを取るのであれば、唾液中のコルチゾールが妥当だろうということですね。

イ 1：わかりました。

イ 1：そもそもなぜ時計遺伝子がプロスタグランジン F2 $\alpha$ で変わるかというのはわかっているのですか。

申請者：そこは今基礎実験でしぼっているところです。

イ 1：どうしてこのお薬をマウスに投与したのですか？

申請者：もともとは、点眼というところに新規性を求めている、時計の抽出が視神経を通過して、視交叉上核という脳に投射しているのですが、網膜からダイレクトに時計中枢に刺激を届けたいということがありました。点眼薬の中から、培養細胞を使ってスクリーニングを試みた結果、この薬（ラタノプロスト）が時計を動かす可能性があるということで、この薬を選んだ、という経験があります。

イ 1：機序とかではなく、効果が出たものを使用するということですね。

申請者：そうです。

イ 1：これは全身に吸収されて効くと思っておられるのですよね。

申請者：いいえ、違います。

イ 1：網膜で時計遺伝子が変わったとしても、それで睡眠のパターンは変わってくるのですか。

申請者：AパートとBパートは区別して考えていただきたいのですが、Aパートの方は、網膜の時計遺伝子に変化が起きるということは、今のところ想定してなくて、時計遺伝子に変化しているのは、あくまでも網膜に刺激を受けた脳の時計中枢が変化しているだろうと想定しています。点眼して顎髭の時計遺伝子も測ろうとはしているのですが、そこでは変化しているとうことはあまり想定してなくて、全身に回った結果、生体リズムが動いたのではないということをサポートする意味合いで測ります。機序としては、やはり網膜の光レセプターのようなものを刺激して、光の代わりにするような作用をこの薬

がするというを考えています。

イ 1：そうすると、点眼したら網膜の刺激になるということはわかっているのですか。

申請者：はい。人でも、点眼後の網膜にこのお薬が移行するという情報もあります。

イ 1：こちらは眼科の先生も関係していますか？

申請者：いいえ、特に関与していません。

イ 1：それで大丈夫ですか？

申請者：既往歴等、最初の診察で問題がないということを診まして、単回投与の試験で大きな何かが起きるといってもありませんので、帰るまでのところで何もなければ、あとはほぼ何もないだろうと思います。他に痛みやかゆみがある場合には連絡していただいたり、眼科を受診していただいたりすることで十分対応できると思います。

イ 1：若い人だから大丈夫だとは思いますが、眼圧は測らないのですか？

申請者：眼圧は測る予定はありません。

イ 1：説明文書中の文言ですが、「患者」という文言が多くあります。健康成人なので文言を工夫してください。

申請者：はい。チェックします。

イ 1：他には何かございませんか？

ハ 1：睡眠日誌をつけると記載がありますが、それは添付されていますか？

申請者：添付されてなかったですね。追加で提出させていただきます。

ハ 1：顎の髭を抜くと書いてありますが、組み入れるときに髭の状態とかも組み入れるのでしょうか。

申請者：男性であれば…

ハ 1：ありがとうございました。

ハ 2：実施計画（様式第一）の特定臨床研究の進捗状況が「Recruiting」になっていますが、ここはまだ承認されていないので、「Pending」にされた方が良いでしょう。

申請者：はい。確認致します。

イ 1：他にはありませんか？

イ 1：では、ありがとうございました。

申請者：ありがとうございました。

ロ 2：これは九大が主ではないので、どこまで求めるのかわからないのですが、九大では説明文書を書いて、同意書には説明文書の項目を書いていただくようになっています。こちらの同意書は、「説明文書を受け取り…」となっていて、他の施設のものだからその辺りをどうしたら良いかと思ひまして

ハ 2：今後 CRB で他施設の案件を審議するとしたら、たくさんの案件が出てくると思うので、それはそれである程度良しとしておこななければ、少し無理があるのかなと思います。

明らかに不具合があるときは指摘した方が良いと思いますが…。

- ロ 2：「説明文書を受け取り」というのは、説明文書をきちんと受け取ってれば内容の確認にはなりますよね。
- イ 1：研究のタイトルは書かれていますが、タイトルだけで良いのか、他に番号があるとか、この説明文書に対する同意書であるということがわかれば良いですね。こちらは番号が書いてありますが、これは何の番号でしょうか。
- ハ 2：これは相生会の番号ですね。
- イ 1：それが一致していれば良いのではないのでしょうか。
- イ 1：今後も出てくるでしょうから、よほどひどくない限りはその施設の様式を尊重するということですね。
- ハ 2：同意説明文書の 7 頁 表 2-A 内、有害事象の項目に矢印が抜けているので追記してください。（0 時間から 4 時間後）
- イ 2：例えば、遺伝子を測る場合に、測る対象になる遺伝子は明記した方が良いでしょうか。
- イ 1：これはプロトコルには時計遺伝子と書いてありましたよね。
- イ 2：背景には PERIOD2 と書いてありましたが…
- イ 1：PERIOD2 でしたね…。はっきり何を測るかが書かれていないのですね。それはプロトコルの中にも記載がないといけないでしょうから、測定する遺伝子を特定することですね。
- ハ 3：どうして男性なのだろうと思っていたのですが、やはり髭が必要だということでご説明がありましたので、質問は控えました。ありがとうございました。
- イ 3：5 本抜くというのは結構大変ですよ。
- イ 2：炎症が起こりそうですよね。
- イ 1：5 本というのはどこかに記載がありましたかね…
- イ 2：書いてありました。
- イ 1：説明文書の 7 項に、生じる負担として「髭を 5 本抜くため、痛みが伴います」というような文言を追加していただきましょうか。
- イ 1：技術専門員の評価書は、島添先生が書いてくださっています。島添先生は研究には参加されていませんが、近い様な気がしますね。
- イ 2：おそらく彼（島添先生）は時計遺伝子の研究で専門だというのがあってと思います。
- イ 1：そういうことなのですね。わかりました。
- イ 1：では、修正点がございしますが、本日の承認でよろしいでしょうか。
- 全員：はい
- イ 1：ありがとうございました。

以上

## 第 8 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時：平成 31 年 2 月 4 日（月）15 時 00 分～17 時 00 分  
開催場所：九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室  
議題：HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS 「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法に関する第二相臨床試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名：

九州大学病院 消化器・総合外科 中島 雄一郎

実施医療機関：九州大学病院を含む 48 施設

実施計画受領日：平成 31 年 1 月 22 日

出席者（委員）：笹栗委員長、津田副委員長、西田委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者（事務局）：河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項\*

結論及びその理由：

「継続審査」 賛成：6 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：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 ハ：一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況：

### 【 審議課題 】

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS 「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法に関する第二相臨床試験

### 【質疑応答】

ロ 2：同意説明文書の中に、試料・情報の保管および廃棄の方法とありますが、ここには「当院の研究責任医師」となっているので、具体的に記載していただいた方が良いということと、試験に参加されるのは 20 歳から 80 歳となっているので、同意書の代諾者欄は削除していただいた方がすっきりすると思います。

申請者：はい。ありがとうございます。

ハ 1：九大では同意撤回書は必要ないと思います。

イ 1：このプロトコルは九大で作られましたか。

申請者：はい、九大で作りました。ただ多施設共同研究になりますので、同意撤回書のあたりはよくわからないのですが…。

イ 1：施設によっては必要な施設もあると思うのですが、九大では求めていないので、口頭でも問題ないということにしています。ひとまずそのようにしていただいて、各施設で必

要であれば作成していただくことで差支えありません。

申請者：はい。わかりました。

ハ 2：同意説明文書の 20 頁の、苦情の問い合わせ先に九大の連絡先は記載されていませんが…

イ 1：そうですね。書いてありません。

申請者：九大でも記載は致しますが、ここには各施設で記載していただくようにしております。

ハ 2：CRB で承認されたものを使用することとなっていますので、他の施設ではそれぞれ記載していただくのですが、九大の審査では九大の連絡先が入った資料を確認する必要があります。

申請者：わかりました。

イ 1：ここには説明者の名前はあまり書かないですね…。同意書には書く欄がありますが、ここには不要ではないでしょうか。

申請者：はい。わかりました。

イ 1：他はいかがでしょうか。

ハ 3：説明同意文書 3 頁末尾に「我が国で使用可能である」とありますが、外国では使ってはいけないということがあるのでしょうか。

申請者：はい。TS-1 というお薬は飲み薬なのですが、アメリカでは FDA の承認が下りておりません。日本で開発されたお薬なのですが、アメリカでは使えないので、「我が国では」という形で書いております。化合物の問題でアメリカでは承認されていないお薬になります。胃癌には非常に効果があるという臨床試験もあるのですが、アメリカでは化合物の一つが抗がん剤としては認められておりませんので、抗がん剤で通すと FDA という厚生労働省の様ところが承認してくれないということにして、TS-1 は日本やアジアでよく使われているお薬になります。

ハ 3：説明文書なのですが、「患者さまへ」と「患者さんへ」が混在しているので、「患者さん」で統一された方が良いと思います。

申請者：はい。ありがとうございます。

ハ 2：技術専門員評価書の中で、注意すべき点のところに、「標準治療は現在のガイドラインでは S1+シスプラチン」とありますが、これが標準治療なのですか？シスプラチンとオキサリプラチンはどう違うのですか？

申請者：はい。シスプラチンもオキサリプラチンも白金製剤という部類になりますが、オキサリプラチンは第三世代と言われております。シスプラチンは腎毒性が強いと言われておりますので、シスプラチンを投与する場合は、九大病院では入院をして、最初に点滴を保護してから投与することになっています。オキサリプラチンは外来で投与が可能ですので、患者さんにもメリットがあると考えておりますので、ガイドライン上ではシスプラチン+S1 (±HER2) となっておりますが、現在の日常臨床ではオキサリプラチンを使う機会の方が多いです。我々もほぼそれしか使っておりません。

ハ 2：ありがとうございます。あともう 1 点が、バイオシミラーを使う場合は…

申請者：そうですね、この場合は臨床試験が不要ということになっているのですが…

ハ 2：この試験では、バイオシミラーはこれのお薬と一緒に使用して安全なのか、それも見るのか、どうしてバイオシミラーが必要なのでしょう。

申請者：なぜ必要かということですね。抗体薬のジェネリックをバイオシミラーと呼んでいるのですが、安全性に関しては、日本人の安全性がまだデータとしてはありません。ジェネリック医薬品と同じで、日本人の臨床試験のデータを元に承認されたお薬ではないのです。今回は安全性をしっかりと見ようということで、この臨床試験を計画したという背景になります。

効果はあるのでしょうか、実は技術専門員の先生も書いておられるように、心機能の評価が実際にバイオシミラーではどうなのかというのは、日本人ではデータがまだないはずなので、この臨床試験を見て、「日本人も安全です」というデータを取っていただくということです。

イ 1：そのお話が出たところで、目的は、バイオシミラーとハーセプチンの同等性を調べたいということは書いてあるのですが、このデザインでそれはあり得るかという、それは疑問ですね。ハーセプチン対トラスツマブ BS「NK」でないと言えないのではないですか？

申請者：はい。そうです。これまでのヒストロジカルコントロールと見たいということですね…

イ 1：そうでしょうけど、どうしてそのようなデザインにされなかったのでしょうか。できない理由があったのですかね…。

申請者：そうですね…

イ 1：逆にこういう目的ではないとして、HER2 阻害抗体プラス何が良いか、ということであればわかります。目的と方法とデザインがかみ合っていない気がします。

申請者：はい、そうですね。

イ 1：これはどういう事情でこうなったのでしょうか。

申請者：大変申し訳ありません。一緒にしていなかったので私も開発の経緯を答えることができませんが、トラスツマブの効果はもうわかりきっていて、トラスツマブ BS「NK」が新しいお薬ということで、ジェネリック、バイオシミラーで、その安全性と効果を見たいため、このようなデザインになったと聞いております。

それで、なぜ S-1+オキサリプラチン、カペシタビン+オキサリプラチンの併用療法を変えたのかというのは、先生がおっしゃいますように、一つだけで良いのではないかというご意見もあると思うのですが、我が国では S-1 しか使えないということで、日本では S-1+オキサリプラチンが非常に多く使われております。一方海外では、カペシタビン+オキサリプラチンが広く使われているという背景がございますので、S-1+オキサリプラチンだけ、カペシタビン+オキサリプラチンだけというように、一つのアームにしてしまうと、この臨床試験への参加が難しくなるのではないかと考えまして、この両群を置いたという背景がございます。その二つの群を見ることで、トラスツマブの効果と安全性を見るのですが、TS-1+オキサリプラチンとカペシタビン+オキサリプラチンのどちらを用いた方が良いのかというはっきりしたデータはありませんので、我々は両群の差は出ないと考えてはいるのですが、もしそこで差が出たら、それはそれでインパクトのあるデータになって、胃癌の患者さんではこちらを使った方が良いのではないか、という

指標にもなり得ると考えまして、この二つの群に置いています。

イ 1：バイオシミラーとして作られて、乳癌領域で行われている治験でしょうか。ハーセプチンとの同等性が証明されている。でも、同等だったから胃癌にも承認されているが、胃癌で直接証明はされていないということですね。

申請者：はい、そうですね。

イ 1：バイオシミラーとの同等性というのは、開発した企業がやればいいことなのでしょうけど…。

申請者：そうですね…

イ 1：開発企業はどこなのですか？

申請者：これは韓国の企業になります。

イ 1：韓国ですか。

申請者：発売元は日本化薬という会社ですが、製造元は確か韓国の会社だったと思います。

イ 1：このプロトコルを本当に作ったのは誰なのですか？

申請者：我々で考えて作ったのは間違いありません。

イ 1：会社とは関係ありませんか。

申請者：会社の方からは、当科の KSCC 事務局に、トラスツズマブ BS「NK」の臨床試験をしてほしいという申し出がありました。そこで臨床試験をするにあたっては、単アームだけ、BS と SOX と比べてヒストロジカルコントロールとして、BS ではないトラスツズマブ と SOX のデータを比べた方がいいのではないかという議論もあったのですが、当科の沖より、それでは海外とも戦えないし、日本人の先生方も臨床研究として登録しづらいのではないかということを考えて、このようなデザインを作られたということです。

イ 1：試験を実施することは良いと思うのですが、ここに書いてある目的が一致しないということです。これだけ読むと、バイオシミラーが同等かどうかを調べると書いてあるのに、このデザインというのは説明がつかないので、書き換えができないでしょうか。

申請者：目的ですね。

イ 1：目的です。バイオシミラーと同等性というやはりハーセプチンと比べないと見られないですよ。試験そのものは良いと思うのですが…。

イ 2：私も目的と内容に乖離があると感じました。この二つの組み合わせは、副作用の出方がところどころかなり異なる部分がありますね。これと、トラスツズマブをさらに加えた場合にどのようになってしまうのかということですね。同じ二群として分けても副作用は全然違いますし、主作用としては同じですよ。

申請者：はい。効果としては一緒だと思います。

イ 2：その辺りが患者さんによって不利益が出たりするので、分け方で工夫されていることはありますか。

申請者：実臨床で TS-1 を用いるか、カペシタピンを用いるかということですか？

イ 2：そうです。

申請者：実臨床では、日本では TS-1 を使い慣れているので、TS-1 とオキサリプラチンを主に使っています。ゼローダ（カペシタピン）とオキサリプラチンを用いる場合は、患者さんによっては吐き気がかなり大きく出ますので、制吐剤を使用して副作用の予防には努め

るようにしています。先生がおっしゃいますように、副作用のマネジメントという点では、カペシタビンとオキサリプラチンを用いる場合の方が胃癌の患者さんでは多い気がしますので、しっかりマネジメントをするようにという周知はしなければならないと思っています。

イ 2：選択は先生が決めるのですよね。

申請者：選択はランダムです。

イ 2：この二つは「がんを治す」という点では同じけども、副作用が大きく異なるということとは伝えておくべきだと思います。あと、テキストの間違いだと思われる箇所があるのですが、説明同意文書 10 頁 CapeOX 療法の表タイトルですが、SOX 療法ではないですよ？

申請者：そうですね。ありがとうございます。

イ 1：これはトラスツズマブと併用した経験はあるのですよね？

申請者：はい、それはあります。

イ 1：併用時の副作用はどこかに記載がありますか？併用したときにどういうことが起こったかということがある程度わかった方が良いですね。

申請者：説明同意文書に記載したらよろしいですか。

イ 1：そうですね。

申請者：はい、わかりました。

イ 3：S1 とオキサリプラチン、トラスツズマブを併せてあるのですが、対象者が 80 歳未満とけっこう高齢ですが、妊孕性とか大丈夫ですか。

申請者：80 歳の方に投与したことはありませんが、70 代でもお元気な方が多いので今のところは問題ありません。PS が悪い人は含めませんので、そこはしっかり主治医が判断して見ることができるかどうかというところだと思います。

癌の患者さんも高齢化してきておりますが、高齢化しているからと言って、治療法を弱くするかどうかということは、患者さんの状態を見てから決めたほうが良いと私たちは思っていますので、チャンスを失わないようにはしようと思っています。

イ 1：はい。ありがとうございました。

ハ 2：ハーセプチンのバイオシミラーで、胃がんに使えるのは 1 つしかないのですか。

申請者：まだ別のものもあります。最近第一三共から別のものも出たのですが、この臨床試験を組んだ時はまだそのお薬は発売予定ではありませんでしたので、今回は BS の「NK」ということで計画しています。

ハ 1：同意説明文書の 1 頁下から 2 行目の、「国民健康保険」というのはこれで正しいのでしょうか。社会保険も公的な健康保険なので、国民健康保険に限定した理由が何かあるのかなと思ひまして。

申請者：特に理由はなく、わかりやすく書いていただけだと思うのですが…。

イ 1：健康保険でよろしいのではないですか。

申請者：「健康保険で」ですね。ありがとうございます。

イ 1：こちらは付随研究があるのですね。

事務局：研究計画書の 88 頁 17.1 項の付随研究のくだりで、1)・2) のところに、別プロトコルで本体研究とは独立した研究として行われると明示されていますが、それに対応した資料となります。

イ 1：2 件の付随研究があるということですね。

申請者：説明が不足しておりまして申し訳ございません。この試験では付随研究を 2 つ実施することになっておりまして、付随研究 1 につきましては、登録いただいた患者さん 80 例ほどの NGS 解析を行うという試験で、NGS 解析は次世代シーケンスにかけてゲノムの変異を見るものです。そのため、ヒトゲノム・遺伝子解析委員会へ申請したということになります。2 つ目に関しましては、今後ハーセプチンやバイオシミラーについて治療効果を予測するマーカーは HER2 しかないのですが、その血中の CTDNA というがん細胞中の血液の中にある DNA を見て、HER2 の遺伝子が血中で測ることができるかというバイオマーカーを主眼とした付随研究になっていると思います。

イ 1：実際に解析する遺伝子はどこかに書いてありますか？遺伝子は決まっているのでしょうか。

申請者：はい。決まっていると思います。付随研究 1 につきましては、パネルを用いた NGS 解析になりますので、かなり多くの遺伝子を見ることにはなっております。CANCERPLEX というもので、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の研究計画書 7 頁の (7) のところに、「検査結果として以下の遺伝子変異情報が報告される」とありまして、代表的な遺伝子の変異を見ていこうということで、子孫に受け継がれるような生殖細胞系列の遺伝子は含まれないことになっています。

イ 1：ここに書いてある遺伝子変異は限られるのでしょうか。

申請者：はい。パネルですので、次世代シーケンスと言っても全部の遺伝子を見るわけではなくて、決まった範囲の遺伝子を見るということになります。

イ 1：ジャームラインはないですか？

申請者：はい。ジャームラインは見ません。

イ 1：この二つのプロトコルはどういう関係があるのでしょうか。

申請者：現在ゲノム医療が話題になってきておりますが、付随研究 1 に関しましては、ゲノム医療の一環であるゲノムの変異をパネルで見て、患者さんにゲノム医療を提供しようということで計画しています。HER2 に登録していただけたけれども、不適格となってこの臨床試験には入らない患者さんにも、40 例まで付随研究 1 を行うということで、「この臨床試験に入っただくことで NGS 解析もできます」というような内容になっています。付随研究 2 につきましては、ハーセプチンを用いる際の評価というのは、生検組織や手術の検体で免疫染色をしてから HER2 のたんぱく質があるかどうかというのを見るのですが、検体が取れない患者さんに対しても、血液の中に含まれる癌の遺伝子で HER2 の増幅が見られるかどうかということで、今後の簡便なバイオマーカーを目指した付随研究となっております。

イ 1：ありがとうございます。何かお気づきの点はございますか。

イ 1：一応これはゲノムで見てもらってはいるのですか？

申請者：はい。ヒトゲノム・遺伝子解析研究の指針適用外で、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針適用として観察研究で審議するところを、親研究である当該委員会でまとめて審議していただきたいという申し入れがありました。

イ 1：わかりました。他に追加のご意見はありませんか？

ロ 2：本体研究を審議したので、この附随研究で細かい指摘はない気はしますが…

ハ 1：附随研究というのは、最初にご説明いただいた臨床試験に対する附随研究ですよ？

申請者：はい、そうです。

ハ 1：こちら（臨床試験）の方で同意を得るのですよね。

申請者：はい。そこで同意されない患者さんは附随研究に入ることはありません。

ハ 1：臨床試験に同意されない方は附随研究には行かない、同意した方だけが附随研究に入るということですよ。

申請者：そうです。この同意説明文書は TROX Study に入った方だけに、附随研究の同意書をお渡しすることになります。患者さん全員に TROX Study の附随研究の同意書を配ることはありません。

ハ 2：ハ 1 が悩まれているのは、「研究対象者について」のところが、前提としてこの TROX Study に入った方が対象ですということがわからなかったの、この同意は誰に取るのかというのが明確ではなくて、来院している患者さんだったら入れるのかな、というように読めるということですね…。

ハ 1：先に読み進めていくと、「第二相臨床試験」という言葉が出てくるのですが、研究対象者のところが、研究全体としては「胃癌の患者さんで血液サンプルを提供できる方 84 名を対象とさせていただいている」となっています。それが九州大学大学院消化器・総合外科に胃癌で来院されている患者さんで血液サンプルを提供できる方 20 名が参加できるようになっていたの、その先を読み進めますと課題名や許可番号が出てくるのですが、要するに「臨床試験に同意した方」ということですよ。

申請者：はい、そうです。

ハ 1：それが少しわかりにくかったです。一般的な書き方にされた方が良いと思います。

申請者：はい。検討いたします。

イ 1：これは代諾が必要な方が入る予定ですか？

申請者：通常は入らないと思います。ただ、ヒトゲノム・遺伝子解析委員会の同意書の様式が、すべて代諾者も記入するようにはなっておりましたので、私どもではどうにもできないところではあります。

イ 1：ひな形に代諾者欄があるのですか。

申請者：はい。

事務局：ヒトゲノム・遺伝子解析委員会へ申請はなされましたが、適用外と判断されましたので当該委員会のひな型にこだわる必要はございません。

イ 1：なぜ代諾者欄を設けているのでしょうか…。ゲノムではいつも代諾者欄を付けているのですか？

申請者：はい。ゲノムで実施している臨床研究はすべて付いているようです。

イ 1：代諾が必要な方は入らないですね。

申請者：はい。こちらには合わないかもしれませんが、ひな型がこのようになっておりましたので、このまま提出致しました。

イ 1：そういうことでしたら、本人の同意が得られた方だけにすることが無難なので、ここは削除された方が良いと思います。附随研究からも消しましょうか。

申請者：はい。わかりました。ありがとうございます。

ハ 1：同意書には住所とかも書くのですか。必要ないと思いますが…。

イ 1：通常は必要ないですね。これもひな型のままですか？

申請者：はい。これもそのままです。

イ 1：ここでは、代諾者欄と住所は削除で良いですね。

申請者：はい。わかりました。

イ 2：そのことに関連して、同意書の裏面にある「取消依頼書」も不要ですね。

イ 1：そうですね。これも不要です。

ハ 2：今回バイオシミラーを使うと、薬価も安くなりますか？

申請者：はい。3割安くなります。例えば100円だったら70円になるということです。

ハ 2：わかりました。これは高額医療費制度対象になりますよね？

申請者：もちろんなると思います。抗がん剤を使用している患者さんは全員申請をしていただくようにはしています。

ロ 2：今回附随研究が2件あるので、同意書もそれぞれ取るわけですね。そうすると、代諾者欄の削除や撤回書の削除をそれぞれしていただくということですよ。

イ 1：そうですね。

イ 1：他にはよろしいですか？

イ 1：ありがとうございます。

申請者：ありがとうございます。

イ 1：もう1件ありますが、一旦ご退出をお願いいたします。

申請者：はい。わかりました。

イ 1：いかがでしょうか。目的と方法が整合していないから、見直さないといけない箇所が結構あります。目的に合わせて方法を見直していただく必要があると思いますので、一度継続審査できちんと直されているか確認しなければいけないと思いますね。他の指摘事項も修正が必要ですね。

事務局：本件は新規案件ですので、制度的な時間の余裕は比較적입니다。

イ 1：では「継続審査」ということで。

ハ 2：もう1点、別のバイオシミラーが第一三共から発売されているとおっしゃっていたので、どちらかという委託研究のように取れるのです。委託ではありませんが、日本化薬のものしか使わないし、日本化薬からお金をもらって実施されますし…。

イ 1：日本化薬なのですか？

イ 2：そうですね。日本化薬というメーカーですね。

- イ 1：韓国と言っていたのは何でしょうか。
- イ 2：製造元が韓国と言っていましたね。
- イ 1：なんだか製薬会社がするような試験ですね。
- ハ 2：目的もわからないですけど、これによって使えるお薬がこれだけになるので、患者さんも良いのか悪いのかわからないと思いますが、選択肢がなくなるということは明確にしておかないといけない気がしました。
- イ 1：この試験に入ったら、ということですね。
- ハ 2：先発品は使えないし、おそらく同等製品も使えない。
- イ 1：それは説明するはずですが、患者さんがわかるかどうかですね。では、バイオシミラーについてもわかりやすく説明することとしましょうか。
- イ 2：研究計画書 6 頁に、「本試験は日本化薬のトラスツズマブ BS「NK」の効果を確認するための試験である。」と書いてありますね。「したがって本薬剤が採用されていない施設においては、本試験での使用のみに限定した薬剤の採用を推奨する」だから、使っていない施設は、これを使いなさいということですね。
- ロ 2：実際にこの会社との関係を確認したほうが良いですね。
- イ 1：この資金はどこから出ているのですか？
- 事務局：こちらは日本化薬からです。利益相反にも特に問題はありませんでした。
- イ 1：けっこう書き直しがありますね。目的をどちらかに統一していただきたいですね。
- イ 1：どちらにしても継続審議ですね。
- イ 1：ありがとうございました。

以上

## 第 8 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 平成 31 年 2 月 4 日 (月) 15 時 00 分～17 時 00 分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室  
議題 : FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療  
に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討－臨床第二相試験－

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 消化器・総合外科 安藤 幸滋

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 46 施設

実施計画受領日 : 平成 31 年 1 月 22 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、津田副委員長、西田委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項\*

結論及びその理由 :

「継続審査」 賛成 : 6 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 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 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

### 【 審議課題 】

FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療に対する  
FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討－臨床第二相試験－

### 【質疑応答】

ロ 2 : 同意説明文書に、個人情報の責任者がいないので、記載したほうが良いですね。対象者の年齢も 20 歳以上となっていますので、代諾者や同意撤回書は不要ですね。

申請者 : はい。ありがとうございます。

ハ 1 : 今のお話と関連しまして、説明同意文書 10 頁 7 項に、研究への参加と同意の撤回についてという項目があるのですが、「中止したい場合は同意撤回書に書いて出してください」という旨の記載がありますが、それは削除してよいと思います。

申請者 : はい。わかりました。

ハ 3 : 私はこの説明文書が本当にわかりませんでした。何度読んでもわからないという感じで、もう少しわかりやすく書いてほしいと思います。

申請者 : はい。

イ 1 : わかりにくい原因のひとつは、最初はベバシズマブと出てきて、その後何の説明もなく

アバスチンに変わっている点です。

申請者：そうですね。すみません。

イ 1：これは一般名で統一された方が良いと思います。

ハ 3：課題名の「FOLFOXIRI+BEV 治療後の」と、どうしてこれがこうなったのか説明がほしい、わかりやすい名前を書きいただきたいです。

イ 1：そうですね。タイトルの略語と、この中ではアフリベルセプトとしか書いていないから、これが同じものであるかがわかりません。

申請者：はい。わかりました。

ハ 3：そしてこれも、「患者さんへ」と「患者さまへ」が混在していますので統一してください。

申請者：はい。「患者さん」が良いですね。

ハ 3：良いと思います。あと、説明同意文書3頁4項の研究の目的についての4行目のところで「TRIBE 試験」というのが突然出てくるのですが、これは何でしょうか。

申請者：それは臨床試験の名前になります。3つのお薬を使う療法が、効果と安全性があるのかを見た臨床試験が2014年に報告されていまして、その時の試験の名前になります。

ハ 3：そうすると、それも患者さんがわかりやすいようにしたほうが良いと思います。

申請者：そうですね。

イ 1：全体を見直して、わかりにくい言葉はわかりやすく説明をするようにしてください。薬品名のほとんどは一般名で書かれているので、アバスチンは全部変えた方がいいでしょうね。

申請者：わかりました。

イ 1：それと後の方で後発品の名前がたくさん出てきますけど、これはいりますか。

申請者：こういう内容で、どのお薬を使っているか、ということを書いた方が良くないかと思いついて。

イ 1：どれを使ってもいいですよ、ということですね。

申請者：病院によってどの薬が採用されているかわからないというのもありますので。

イ 1：それはありますね。

申請者：いろいろな名前のお薬がありますので、今現在日本で発売されている、イリノテカンであればイリノテカンに合った薬をすべて記載しました。

ハ 3：説明同意文書8頁6項の予期される不利益についてのところに、前に受けた62名のことが書いてありますよね。その人たちの研究と、今度なされる研究は、アバスチン療法を受けたかどうかというだけの話ですよ。

申請者：はい。その通りです。

ハ 3：わかりました。

申請者：前の治療でかなり強力な治療を受けた後に、アフリベルセプトと FOLFIRI 療法が安全であるか、有効であるかを見てみたいという臨床試験です。

ハ 3：ありがとうございます。

ハ 2：先生が考えられる中で、これが一番良いだろうということですよ。

申請者：そうです。今、血管新生阻害剤というのは、アバスチンとアフリベルセプトとラムシルマブという3つのお薬がありまして、我々も日常臨床で何を使った方が良いのかというのは非常に難しいところでもあります。それぞれ臨床試験が行われておりまして、アバスチンを使った後の二次療法でアバスチンを使っても良いですし、アバスチンを使った後アフリベルセプトに替えても、ラムシルマブというお薬に替えても良いでしょうということを言われています。3つの代表的な臨床試験があるのですが、その中でアフリベルセプトを使った試験が一番良い成績でした。一時療法でかなり強い治療をした患者さんというのは、腫瘍が大きくて、「なんとかしてあげないといけない」という患者さんが多いのですが、そういう人が二次療法になると、効果があるお薬を使ってあげた方が予後もよくなりますし、その中でこのお薬の副作用が少なければ、我々も今後このお薬を選ぶ機会が多くなると考えますので、アフリベルセプトを用いた臨床試験をさせていただこうと思いました。

ハ 2：ありがとうございました。

イ 1：他はいかがでしょうか。

イ 2：今回の試験で、Exploratory Endpoint ということで、バイオマーカーの探索として血中から ELISA か何かで予測するのですね。その時に、ここで今回使おうとしているアフリベルセプトは、この中に含まれている因子に対して結合する力がありますよね。

申請者：はい。あります。

イ 2：そういった条件下で正確に測れるのですか？

申請者：それはやってみないと何とも言えないです。まだ誰もしたことがありませんので…。

イ 2：でもそれは基本的な情報なので、もうあるのではないのでしょうか。

申請者：データですか？

イ 2：はい。せっかく患者さんから血液を採っても、基礎的なところで無駄になったらもったいないと思って。

イ 1：治験の段階で調べていそうなことではないですかね…。

イ 2：結合に問題がないということであれば良いのですが。

申請者：ベバシズマブ投与後では、結局このバイオマーカーというものは、1コース目開始前と2回目、3回目とプロトコルに書いてありますが、ベバシズマブを使った後で、PLGF とか VEGF-A は上がっているというのは出ています。下がったりさらに上がったりすることで、アフリベルセプトの効果が見られたら良いということです。

イ 2：そもそも VEGF 抗体も測れているのですね。

申請者：はい、測れています。

イ 2：わかりました。

ハ 2：一件目に審議した試験もそうだったのですが、この臨床試験に入らなかったらどういう治療が受けられるのかというのは…。

申請者：僕だったらこれをします。

ハ 2：そうですよね。そうだと思います。それなのに書いてないのかなと思ひまして。もう一

つの試験はもっと選択肢があるような気がしたので…。

申請者：もうひとつ前のというのは、胃癌の方（TROX Study）ですよね？そちらの方はちょっと話が戻りますが、HER2の方はハーセプチンを使いますので、ハーセプチン BS を使うかどうか、ということになるとは思います。もし試験に入られないという場合は、日本なのでハーセプチンとSOX療法をしたいと思います。こちらの場合は、僕が主治医であればFOLFOXIRIをした後にこれが良いと思っていますので、試験に入ろうが入るまいが患者さんにはこれをします。

ハ 2：そうですね。でも少し穿った考え方をすると、「他の治療があるのだったらこの試験には入らなかったよ」などと言われたら、一応ここで説明はしていましたよ、というのがあった方が良いと思ひまして…。

申請者：説明同意文書の7項の研究の参加についてという項目に記載することで良いのでしょうか。

ハ 2：どこでしょうね…

申請者：そんなに非倫理的なことはされないと思うので、そこまで書いた方が良いのかどうかはわからないのですが…。

ハ 2：私もあまり心配はしていませんが、色々な人がいますので…。

申請者：おっしゃる通りですね。

ハ 2：だから何か起こった時が怖いかなというところです。

申請者：わかりました。

イ 1：他にはなにかありますでしょうか。

イ 2：説明同意文書の11頁で、個人情報の責任者の記載が必要です。

申請者：すみません。わかりました。

イ 2：それと、前の頁の代諾者や同意撤回書の修正をお願いします。

申請者：はい。こちらは消します。

イ 2：アフリベルセプトとFOLFOXを合わせるということはあるのでしょうか。

申請者：先生のご質問はすごくごもっともで、アフリベルセプト $\beta$ とFOLFOXを組み合わせたかどうかと言われるのですが、アフリベルセプト $\beta$ は二次療法の臨床試験のデータしかなくて、通常日本ではオキサリプラチンを用いたFOLFOX療法を約8割の先生方が使います。FOLFIRI、イリノテカンから使われるという先生はなかなかいらっしゃらなくて、欧米でもそういう傾向があるようです。二次療法ではFOLFIRIに血管新生阻害剤ということが一般的と言われていています。そういう開発の経緯がありますので、FOLFIRIとアフリベルセプト $\beta$ 、もう一つはラムシルマブというのもFOLFIRIだけの併用療法になっておりまして、FOLFOXとオキサリプラチンと加えるかどうかというのはまだわかりません。

イ 2：わかりました。

イ 1：他に追加のご質問はありませんか。

イ 1：それではありがとうございました。

申請者：長時間ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：この案件も修正がいくつかございますので、継続審査でよろしいでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：では継続審査と致します。

以上