

令和4年度第16回 愛知県病院事業庁愛知県がんセンター臨床研究審査委員会 審査意見業務の過程に関する記録	
開催日時	令和4年12月12日(月) 15:00 から 16:35
開催場所	愛知県がんセンター 外来化学療法センター棟1階 教育研修室(主催場所)のほか、 各拠点 Web 会議で中継

終了(総括)報告について	
特定臨床研究について終了報告があったため、審査意見業務を行った。	
研究課題	JBCRG-M05: HER2 陽性の進行・再発乳癌に対するペルツズマブ再投与の有用性を検証する第Ⅲ相臨床研究 ～ペルツズマブ再投与試験～
終了報告書を提出した研究責任医師等	研究代表医師: 熊本大学病院 山本 豊
終了報告書の受領年月日	2022年10月31日(整理番号: H301108)
審査意見業務に出席した者の氏名	<u>出席委員(規則第66条第2項第2号)</u> 委員イ: [内部委員] 室 圭、水野 伸匡、関戸 好孝、戸崎 加奈江 [外部委員] 齋藤 英彦、片岡 純 委員ロ: [外部委員] 森際 康友、飯島 祥彦 委員ハ: [外部委員] 安藤 明夫、浅田 知恵、小倉 祥子  <u>説明者</u> 愛知県がんセンター研究責任医師: 岩田 広治
技術専門員の氏名	新たに評価書は提出されていない。
審査意見業務への関与に関する状況	
議論の内容	<b>【凡例】</b> A: 説明者 B、D: 委員イ [内部委員] C: 委員ロ  ※説明者入室 人定の質問  A: この試験は、HER-2 陽性の進行・再発乳がんに対して、ペルツズマブを再投与するものである。以前に投与した方に、一旦別の治療が入ったあとに、トラスツズマブ単剤と抗がん剤だけではなくペルツズマブももう一度上乘せ投与した方が良いのではないかということを検証する医師主導の研究ということで、特定臨床研究で行っ

たものである。結果はすでに出ており、発表等もしている。overall survival に差がつくような傾向があった。新しい有害事象等はおおらず、問題になるようなケースは院内も含めて起こらなかった。

結果は報告をして第一報を出しているが、secondary endpoint の overall survival のデータの論文を今記載中で、それによって公開予定日が 2025 年 12 月となっている。少し差があるので、報告書と公開予定日がずれるけどいいかということをお厚生局の方に確認して、それは問題ないという意見をいただいている。一旦終了にするものの、最終的な結果が明らかになり次第 publish されるため、そこにずれが出ているということをご承知いただきたい。

B : primary endpoint の結果並びに、結構差が付いている overall survival の結果は学会発表をされているか。

A : 学会発表をしており、最初の報告はもう論文にもなっている。

C : 今いただいたご説明で、2025 年の期日というのは、すでに論文を発表しているのであれば、結局何を意味するのか。

A : 最初の報告の論文はすでに発表して、学会でも発表しているが、secondary endpoint の観察期間を延ばした overall survival の結果を、アップデートのデータカットオフを再度行って論文を作成している。この論文が最終的に publish されて公表されるのが、早くて 2023 年度中にとってはいるが、いつになるか目途が立たない状況である。データの収集はもうすでに全部終わっているが、いつ publish されるかわからないので余裕を持って 2025 年にしているのご理解いただきたい。

C : 2025 年まで待つということではなく、できる限り早くまとめて発表するということか。

A : おっしゃる通りである。

B : ペルツズマブは基本的にトラスツズマブとともに一次治療で行うのが今の適応症だと思うが、今回こういった結果が出てきたことで、例えば添付文書の改訂やガイドラインへの記載等、こういった影響を及ぼすか。

A : ファーストライン以降、何度ハーセプチンと併用して別の化学療法と併用しても保険診療上問題無く、添付文書上においても認められる使い方である。ただし、海外も含めて、やはりペルツズマブは、ファーストラインでトラスツズマブと抗がん剤を併用するというのがエビデンス的には強いということで、リチャレンジをすることが妥当かどうかということは今まで証明されてこなかった。今回の結果をもとにペルツズマブをもう一度使うことがガイドライン等にも記載されることになると思っている。

C : 10 ヶ月近くの延命が平均して期待できるということで、10 ヶ月も伸びるのであれば、なぜこれまでこういったことがやられてこなかったのかというのがむしろ不思議なので、なぜやることになったのかの事情を説明していただきたい。

A : まずは再発したあとのファーストラインのところでトラスツズマブと化学療法の 2 剤よりもペルツズマブを加える方が overall survival (OS) 或いは progression free survival (PFS) が伸びるということはわかっていた。しかし、それが一旦 PD になった後に次の治療をいきなりそのまま続けるよりも、今は新しくセカンドライ

ンもトラスツズマブ・デルクステカンという良い新薬が出てきており、そういう薬で次に治療をする。そのあとにまた使う薬としてトラスツズマブを必ず入れるということは標準治療として行う。そこにもう1剤のペルツズマブを入れた方が本当にOSが伸びるかどうかというのは今まで全くアンクリアでわからなかった。それが今回の試験で初めて確認されたというふうに理解をしていただければと思う。今までではわかっていなかったのも、ペルツズマブを上乗せするというようなことは、保険上は認められていたし、やっている医師も少しはいたものの、科学的な根拠が特にあったわけではなく、今回これが科学的な根拠をもって証明された。

D：つまり事実上やってみたら、これは延命効果があるじゃないかということがあったので、それをはっきりさせようとしたという理解でよいか。

A：そういう仮説が証明されたということである。

#### ※説明者退室

D：本研究ではプライマリーエンドポイントのPFSだけではなくセカンダリーエンドポイントのOSをしっかりと延長したということが意義のある結果であったと思う。

C：私の質問の趣旨としては、本当はheuristicを聞いたかった。事実としてこういうことが行われているので実際に試してみたらやっぱり延命効果があったということをお答えとしていただいたが、なぜ事実としてこういうことをやってみようということになったのか、その発見の手法、メソッドが実臨床ではどのように行われているのかを伺ってみたかったが、教えていただけることがあれば教えていただきたい。

B：乳がんに関しては専門ではないが、知っていることだけをお話すると、トラスツズマブに関しては、最初の治療後に増悪した後も化学療法との併用で入れていくことのエビデンスはすでにある。比較第Ⅱ相試験というレベルで、そんなに高いレベルの試験ではないが、それがすでにあって、乳がんの世界ではそれがかなり広く根付いている。ただ、今回のペルツズマブという薬は一次治療のエビデンスはあったが、PDがあった後にハーセプチンと一緒に使うという意味ではエビデンスが全くなかったのも、それを今回証明しに行ったということだと思う。

C：それはご説明いただいて理解していたが、heuristicの方を聞いたかった。なぜこれをやろうということになったのか。

B：私の解釈では、トラスツズマブに勝ったのがペルツズマブ プラス トラスツズマブという治療だったので、トラスツズマブで効果があるのであれば、それを増悪した後でもう1回併用すればより効果が上がるのではないかと期待があったんだと思う。

C：それで事実としてやってみたらどうもいけそうだということで、この試験に至ったということか。

B：保険上は使えるから使っていた人もいたが、エビデンスがないためガイドラインで推奨されるようなものではなかったのを、今回第Ⅲ相試験を行って科学的なエビデンスとして確認できたということだと思う。

	<p>C：つまり、まず事実として試みているという臨床現場の慣行があったということか。</p> <p>B：一部のドクターがそういう使い方をしているけども、ガイドラインが推奨していないので、多くのドクターはそういう使い方をしていなかったのだと思う。</p> <p>C：一般論として、こういうことはよく行われるのか。例えばB先生のご専門の分野でも行われているのか。</p> <p>B：これをリチャレンジと言うが、エビデンスがないまま行われていたり、エビデンスでちゃんとそれが評価されたりということが、分子標的薬では実は結構広く行われている。</p> <p>C：よくわかった。</p> <p>B：試験の内容はご理解いただいたと思う。総括報告書に関して承認しない理由がないように思うがいかがか。承認ということによろしいか。</p> <p>全員：異議なし。</p>
結論・理由	<p>(結論)</p> <p>全会一致で、以下の結論となった。</p> <p>承認とする。</p>

(2) 新規審査	
審査依頼があった研究課題について、審査意見業務を行った。	
研究課題	高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する mFOLFOX6+ニボルマブ療法の第 II 相試験 (WJOG16322G 試験)
新規審査依頼書を提出した研究責任医師等/実施医療機関	愛知県がんセンター 舩石 俊樹
新規審査依頼書の受領年月日	2022 年 11 月 25 日 (整理番号: R040013)
審査意見業務に出席した者の氏名	<u>出席委員 (規則第 66 条第 2 項第 2 号)</u> 委員イ: [内部委員] 水野 伸匡、関戸 好孝、戸崎 加奈江 [外部委員] 齋藤 英彦、片岡 純 委員ロ: [外部委員] 森際 康友、飯島 祥彦 委員ハ: [外部委員] 安藤 明夫、浅田 知恵、小倉 祥子 <u>説明者</u> 研究代表医師: 愛知県がんセンター 舩石 俊樹 研究分担医師: 愛知県がんセンター 若林 宗弘
技術専門員の氏名	(非公開)
審査意見業務への関与に関する状況	室委員は本研究に参加しているため審査意見業務には参加していない。
議論の内容	<b>【凡例】</b> A/B: 説明者 C/I: 委員イ [内部委員] F/委員イ [外部委員] E/G: 委員ロ [外部委員] H: 委員ハ [外部委員]  ※説明者入室 人定の質問  A: 高度腹膜転移がんの患者さんに対してはこれまで前向きの試験が二つあったが、そのうちのひとつで今回と同じ臨床試験グループの WJOG10517G 試験というものがあり、その結果では予後が大体 7 ヶ月程度であった。一般の胃がんに対する化学療法の 14 ヶ月から 17 ヶ月という予後の大体半分程度と、かなり予後不良な集団を対象とする試験になっている。

一般的な胃がん集団では、今回も用いるプラチナ系の modifiedFOLFOX6 にフッ化ピリジミン系のニボルマブという免疫チェックポイント阻害剤を上乗せする効果が示されている。しかし、そうした国際の第Ⅲ相試験では、本試験の対象となるような高度腹膜転移がんの患者さんはほとんど入っていない。予後が不良な高度腹膜転移がんの患者さんに対しては内服ができないので、ニボルマブの上乗せ効果があるのかどうかのエビデンスが欠けているのが現状である。そんな中で本試験で一次治療を行うことで、mFOLFOX6 療法にニボルマブの上乗せ効果が得られるのかということ、有効性、安全性を含めて探索していくということが目的になっている。

対象者は、高度腹膜を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃がんの方で、PS が 0 から 2、18 歳から 75 歳、化学療法未施行で測定可能病変は問わないとしている。HER2 陰性例または HER2 検査 IHC 2+かつ ISH 提出済みという方を対象として同意取得し、登録した後にプロトコル治療 1 コース目を開始する。開始時に HER2 陰性であれば 1 コース目から mFOLFOX6 プラス ニボルマブ療法を行っていただくが、1 コース目開始時に、HER2 検査結果が未着であった場合には、mFOLFOX6 療法を 1 コース施行し、2 コース目開始時点で HER2 陰性ということがわかっているならば 2 コース目から mFOLFOX6 プラス ニボルマブ療法を行っていただくことになる。2 コース目の開始時に HER2 陽性が判明した場合、プロトコル治療は中止となる。以上が主な適格基準で、血液検査上の項目もすべて満たすということが必要としている。

除外基準では、特に重要なのが、HER2 陰性の胃がんを対象とする試験なので、HER2 陽性の方は除外している。また、今回はニボルマブという免疫チェックポイント阻害剤を用いるので、登録前 14 日以内にプレドニン換算量として 1 日 10mg 以上の副腎皮質ステロイドまたはその他の免疫抑制剤のいずれかによる全身治療を要する状態を有する患者は除外の基準に含めている。他にも記載の通りの除外基準がある。

主要評価項目は 1 年生存割合としており、副次評価項目は、PFS、OS、response rate を含めた記載のとおり項目である。

治療のシエマについて、5-FU の持続静注があるので全体としては 46 時間プラスということになる。2 日間と少しかかるような治療法を 2 週間間隔でやっていただく。予定登録症例は 55 例で、研究期間 3.5 年間、登録期間 1.5 年間、追跡期間は最終症例登録日より 1 年間、解析期間も追跡期間終了後 1 年間としている。また、本研究に附随して QOL 調査を行う。患者さんが外来通院時のみだけでなく自宅等にいらっしゃるときに、患者さんが使用可能なネット環境内にアプリをダウンロードしていただき、経時的に報告していただく QOL 調査を盛り込んでいる。トランスレーショナル研究では、免疫染色を用いた主要組織の解析であったり、次世代シーケンサーを用いた DNA の解析なども予定している。

概要に関しては以上である。

C：委員の先生方、質問等があればお願いしたい。

D：基本的なことだが、これはいわゆるスキルス性の胃がんというものが含まれるのか。

A：おっしゃる通り、スキルス胃がんのようないわゆる組織型で高分化ではない低分化な胃がんの方が本研究に主に含まれる対象であり、スキルス胃がんの方も本試験の対象となり得る。

E：除外基準に排液を要するような胸水は除くとあるが、それはなぜか。

B：排液を要する胸水を含むという症例がこの試験の前の臨床試験で対象になっていたが、極めて予後が悪く、他の抗がん剤治療を始めても早期に死亡してしまう方が多いということで、臨床試験としても、また化学療法を行う対象としても適切ではないという判断がされた。それを引き継いで本試験でも除外としている。

E：要するに、治療法の効果を見極めるために、実際の試験対象を絞り込むことによってより specific な効果がわかるようにしたという理解でよろしいか。

B：そのとおりである。原疾患による早期の死亡という症例が多く含まれてしまうと、ご指摘の通り、この治療方法の有効性や安全性を正しく評価できないということで除外している。

F：ちょっと前にもこの腹水のある患者さんの化学療法の審査をしたような覚えがあるが、先生が前の治療とおっしゃっているのは、第Ⅰ相の試験のことか。

A：前の試験というのは WJOG10517G の第Ⅱ相試験のことである。

F：今回の第Ⅱ相試験はかなり状態が悪い患者さんが対象なので安全性が大事かと思うが、今回の治療そのものの安全性は、説明文書に書かれている前の治療で、薬の量などが確認できているという理解でよろしいか。

A：前回使用している FOLFOX6 療法の安全面は前の試験から引き継いでいるが、今回改めて新たにニボルマブという免疫チェックポイント阻害剤が加わるということもあるので、こちらに対しては、また新たな免疫関連の有害事象に関する開始基準であったり有害事象に対する中止基準はしっかり設けている。

C：今回はこれまでの試験の結果から FOLFOX6 療法を選ばれたわけだが、FLTAX ではなく FOLFOX を選択したのはなぜか、もう少しご説明いただきたい。

A：実臨床で胃がんの一次治療で一般的に用いられている治療法として FLTAX 療法が広まっていない。今の時点ではガイドライン上も一般的な治療法としてはみなされていないということと、国際の第Ⅲ相試験で、FOLFOX6 療法にニボルマブを上乗せする効果が得られているということがあり、本試験の対象患者においても FLTAX 療法ではなく modifiedFOLFOX6 をプラットフォームレジメンとして対応するに至った。一般的な胃がんとそろえるという実臨床に即した形で、プラットフォームのレジメンを選択したという経緯がある。

C：ニボルマブとの相性はどちらが良いのか。FLTAX は FOLFOX との相性が良さそうだがということがわかっている一方で、FLTAX とニボルマブはどうか。

B：FLTAX 療法にニボルマブ療法を加えたときのデータがそもそもないということと、保険上もこの併用療法ができず試験をする事がなかなか難しいという両面がある。

C：保険の縛りに関しては、非常に有効であれば切り開いていくことも必要ではあると思うが、現状は FLTAX が広まってないっていうところもあって、選択しなかったということか。

B：具体的に全く広まっていないので、FLTAX にしてしまうと、日本だけの、この対象

だけのために開発されたレジメンというようなイメージになってしまうので、今後の開発を考えたときに、ベースとして FOLFOX が適切であると考えている。

C：今回は特定臨床研究での申請で、FLTAX とニボルマブは、保険上認められてないということだが、FOLFOX とニボルマブはどうか。

A：FOLFOX とニボルマブは保険上認められているレジメンである。

C：すると、今回特定臨床研究になるのはなぜか。

A：企業から研究資金をいただいて行う予定の試験であるためである。

C：技術専門員から統計解析について指摘があったが、alfa error 0.1、power 0.7 と若干ゆるめの設定となっているという指摘についてはいかがか。

A：ご指摘のとおり、少し緩めの統計設定にはなっている。今回、本試験の対象患者さんというのが少数例であるという実臨床上の事情と、これぐらいの、検出力 0.7、片側 alfa 0.1 の基準での期待一年生存割合が 41%というところを、ニボルマブ療法を上乗せすることで満たすようなことがないと厳しい。QOLなども計測はしていく予定ではあるが、実臨床で有効性を延長していきたいということで、今回の統計設定になっている。

C：期待 1 年生存割合が 41%ということだが、もともとの FOLFOX が 7.7 ヶ月で、ハザード比はどのぐらいを想定しているか。

A：今回ももとのハザード比のデータは、海外の第Ⅲ相試験である CheckMate 649 試験のカプランマイヤー曲線上の一年生存時点のハザード比がオールカマーの状態でも 0.80 であった。ただ、CheckMate 649 試験と同様の試験対象である ATTRACTION-4 試験が日本人グループを対象にしたときに、三次治療の移行割合というのは大体 52%ぐらいであったが、今回の試験の先行研究の WJOG10517G 試験の三次治療の移行率が 35%と、そこでかなりの差があった。本来三次治療で使用可能であったニボルマブ療法を一次治療に持ってきて持ってこられるという現状を考えたときに、一般の胃がん患者さんと比較して、本試験対象の胃がん患者へのニボルマブ療法の上乗せ効果は高くなるのではないかと予想して、本試験対象におけるニボルマブ療法上乗せのハザード比を 0.80 から 0.72 と見積もっている。そこから試算すると、大体 41%ぐらいの期待一年生存割合になる。

C：そのぐらいの治療効果を狙わないと、後の治療が入らないことを考えるとなかなか改善が厳しい対象だということか。

A：そのとおりである。

事務局：念のための確認だが、先ほど特定臨床研究になる理由に資金提供があるからとお答えいただいたところ、実施計画の医薬品概要のところでは適応外にチェックが打ってある。

B：これは説明がなかなか難しいが、10 月 31 日に FOLFOX 自体が胃がんに対して公知申請で認められた。それで保険は償還されるが、添付文書にまだ胃がんとしては載っていないという状況である。そこで、今の段階では一応添付文書の観点からして適応外と判断した。ニボルマブと FOLFOX の併用療法は現状認められているが、FOLFOX が添付文書に載っていないというやや複雑な状況になっているという背景があり、その FOLFOX だけを取り出すと一応適用外になる。

C：効能・効果になれば適応外になってしまうということか。

B：そのとおりである。ただ、保険診療としては問題なくできる。

C：それでは、添付文書上の適応外と企業からの資金提供の両面で特定臨床研究になるということでしょうか。

B：そうなる。

※説明者退室

C：予後の厳しい対象に対する新規治療法の開発ということで、先行試験の結果と他試験の結果から FOLF0X6 療法とニボルマブ療法の併用療法を試験治療として立案したという説明と、特定臨床研究になる理由について、企業からの資金提供と、併用療法が保険では使えるが添付文書の効果には記載されていないという二つの理由からだという説明があった。

F：高度腹水がある患者さんと食事摂取ができない患者さんで PS が 0 から 2 ということで、先生がおっしゃるように予後が悪い方なので、安全性の面で心配があった。薬の量やレジメンが本当に安全なのか、私の知識では判断することが難しいが、先生方から見てレジメンが安全であれば問題ないかなと思っている。

C：胸水の症例を除外したというところは安全面と有効性を考慮してのことだという説明があった。あとはニボルマブの上乗せで免疫関連の有害事象についての懸念事項については、一般的にはそれほど重篤なものは高頻度ではないということであるとすると、そこまでの懸念にはならないのかとは思う。

F：高度腹水がある、もしくはご飯が食べられないという患者さんで、PS パフォーマンスが 2 というのはなかなかいらっしゃらないんじゃないかと思いながら聞いていたが、先行した研究も含めて安全性が確認できるだけの対象者がいらしゃったのであれば実現可能性はあるのかなと思う。

C：それも統計設計の緩さのところはどうしても出てきてしまっているとは思う。

E：基本的なことを 3 点伺いたい。一つ目は今の質問とも関連するが、今回の試験の第 I 相試験というのは行われているのか。もしそうであれば安全性についての評価はその報告書を見るということが適切だと思う。

C：その説明はなかったもので、申請者に確認してよいかと思う。

E：二つ目は heuristic についてで、この研究を特定臨床試験としてやる価値があるという feasibility をどこかで評価しているはずなので、その heuristic はどのようなことだったのか。

C：それも申請者がしっかり答えるべき話と思うので、先ほどの安全性についての懸念についてと合わせてもう少し丁寧に説明していただく。

E：三点目が、基礎的なことで恐縮だが、バイオマーカー研究というのがこの研究プロジェクトの中に入っている。これは G 先生に伺った方がいいのかも知れないが、これも普通の遺伝子研究に伴う様々な注意や procedure の適用はしなくていいのか。つまり、遺伝子を扱うということであれば、遺伝に関わることでカウンセリングを行うだとか、偶発的所見があったときにどうするのかだとか、遺伝子研究に関

わる標準的な諸問題がいくつかあるわけだが、それについては特に触れられていないと思った。バイオマーカー研究ということでも、こういうタイプのものであれば、それらのことについて懸念する必要はないということなのか。

C：このバイオマーカー研究はおそらく別研究として出てくるのではないか。別のプロトコルを審査することにおそらくなると思うので、そうであればその中で、E先生の懸念事項については触れられるべきことかと思う。

E：そうだとすると説明文書の中でそのように述べておくべきかと思う。

C：G先生、この段階でまだ決まっていなければあえて書く必要はないかと思うがいかがか。

G：ある程度見通しがあるなら書いておいて同意も取っておいた方が後々スムーズにいくと思うし、それがまだ青写真段階であれば後で附随研究でどうするかという話になる。

C：どんなサンプルを使うかにもよると思う。登録前の、例えば血液サンプルが必須であれば、試験を始めるのと同時にバイオマーカー研究も始まらないといけないし、保存検体のみでできるバイオマーカー研究であれば、ある程度進めたところで附随研究を固めるということも可能かと思う。

G：ただ、取るのであれば、このスタディが始まる時にもう取っておいて、後でまた説明しますというぐらいは言っておいた方がよい。

C：取る量や取る物がもう決まっていれば取っておいた方がよいという話か。

G：そのとおりだが、何も決まっていないということはないと思うので、その辺りは追加しておいた方がよいと思う。

E：研究プロトコルにバイオマーカー研究ということがうたわれているのだから、それをやるということを最初に説明文書で患者さんに明らかにする必要がある。

C：準備状況も含めてそこも申請者に確認をする。

G：ちょっと問題なのは、このような介入研究や試験で完全ではない手続きで集めているものは時々見受けられる。研究者にとっては楽だとは思いますが、本体と附随研究との関係をはっきりさせて、できるだけ患者さんにディスクローズするほうがよい。

E：必要的ではなく、できるだけなのか。

G：必要である。研究者の負荷もあるので、できるだけという言葉を使ったが、計画段階で上がっているのであれば全てディスクローズする必要あると思う。

E：現にこうしてバイオマーカー研究をやるということでプロトコルに入っているので、ディスクロージャー事項に入ると思った。

G：ただ、最初の段階ではそうしたくないというスタンスの研究者も多い。この委員会で指摘してしっかりやっていただく方がよいと思う。

E：他で遺伝子研究に特化した委員会で手伝わせていただいているが、そこでは厳密にやるようにしている。実臨床の場ではやったりやらなかったりというような感覚でルーズにやっているということには驚いた。

G：ゲノム規制にかかるかは非常にグレーゾーンなので、議論するとまたいろいろあるが、介入研究や治験でこのように集めてしまうものはあって、それは良くないこ

とと思っている。

E：ゲノム規制にかからないグレーゾーンだからよいということなのか。バイオマーカー研究というと、一応ゲノム研究だという風に思っておいた方がいいのか、それともグレーゾーンで争いがあるからそれぞれの研究者の自己責任で判断していただくということなのか、その辺のプラクティスはどうなっているのかお伺いしたい。

G：研究者次第なので、確認した方がいいと思う。何をやりたいのかがおそらくまだわかっていない。そういうことが多い。わかっていないと、ゲノムかどうかもわからないということで、まず走ってしまった後でゲノムだということがあるので、わかっていないならわかっていないでディスクローズしてくれという話になる。

E：そうだとすると、あとから同意を取ろうと思っても大変なことになる。

G：オプトアウトで同意を取らなくて済み楽なので、研究者としてはそうしてしまう。もちろん本来は同意を取るべきだが、学術研究ではなくてもよいので、という判断されるところがある。なくてもよいとは言わないが、オプトアウト表示がある。そこは今、改正指針でも議論になっている。被験者第一であればどこまで取るのか、それをやっていると研究ができなくなってしまう、というバランスが問題になっている。

C：それでは、申請者に確認すべきこととして、安全性、第一相試験が先行研究でクリアされているのかということが一点、どうしてこの研究を立案したかというところが一点、そしてバイオマーカー研究について ICF で説明する必要があるんじゃないかというのが一点、この三点を訊くということによいか。

H：今回 QOL の調査をされているのは、予後が悪い患者さんを対象としているからなのかどうかも伺いたい。

C：QOL の調査をするのは比較的一般的なことになってきている。ePRO でスマートフォン等を用いてやることも一般的になってきている。

H：以前にも治療を受けていた患者さんが対象だから、どちらの治療がより快適かという質問をされているということか。

C：同意書の中には QOL 調査に参加するか否かの質問があり、バイオマーカー研究への検体提供、二次利用についても質問がある。

#### ※説明者再入室

C：FOLFOX にニボルマブを併用することの安全性についての懸念が委員の先生からあった。その辺りを説明願いたい。

B：一般的ながんに関しても、FOLFOX とニボルマブの併用によって、それぞれの有害事象が相乗的ではなく相加的になる。そういう状況なので、今回の対象に対して、まず FOLFOX はすでに WJOG10517G 試験で安全であることがわかっている。ニボルマブに関して FOLFOX に対する安全性というのは、レトロスペクティブではあるが既に複数報告されているので、そういった観点から、この併用療法における安全性というのは今回の対象でも問題ないであろうと判断している。

C：併用することで相乗的に有害事象が増えるわけではなくそれぞれの独立した事象

が発生してくるけれども、FOLFOX6 療法は先行研究で、高度腹水を持つ対象に対するニボルマブ単独療法の安全性については多くのレトロの研究で、許容されるものだということがそれぞれ報告されているということか。

B：そのとおりである。

E：この試験は第Ⅱ相試験だということだが、第Ⅰ相試験はあったのか。

B：FOLFOX とニボルマブの併用に関しては、これの第Ⅰ相試験は行われていないと思うが、一般的な胃がんに対する安全性は第Ⅱ相試験で既に十分に確認されていて、第Ⅲ相試験も行われて保険収載もされている治療方法である。

E：つまり、第Ⅰ相を飛ばして第Ⅱ相から入っても大丈夫という現状があるから第Ⅱ相から入ったということか。

B：そのとおりである。

C：次に、なぜ今回の併用療法を立案したかということ再度お聞かせいただきたい。

A：一般的な胃がんを対象にした国際第Ⅲ相試験に、生存期間や無増悪生存期間が有意差を持って延長したというデータがある。そんな中で、本試験の先行研究である WJOG10517G 試験では、依然として FOLFOX6 療法のみを施行した時の予後が7ヶ月少しと、一般的な胃がんに比べて半分程度とかなり悪い対象なので、同対象に対して、第三層試験で上乘せの効果が見られているニボルマブ療法を加えるというような試験を立案した。

E：そのように国際的に行われていたから日本でもというご説明であったが、国際的には feasibility、つまり、こうやればいいんじゃないかというのは、どのようなところから出てきたのか。様々な治療方法がある中で、なぜこれでやってみようということが決まったのかを訊きたい。

B：胃がんとしての治療開発の歴史の話になるが、FOLFOX の場合は 5-FU で、オキサリプラチンはプラチナだが、プラチナ プラス フルオロピリミジンというのが胃がん治療としては日本も含めたグローバルスタンダードなレジメンであり、そこにニボルマブ以外にも色々な薬剤でプラスアルファの第Ⅲ層試験を行ってきたという背景がある。その中でニボルマブの併用療法というのが有効性も安全性も問題なく第Ⅲ相試験でクリアしたということで、この治療方法が標準治療の一つになっているというのが現状である。

E：要するに、日本独自でそのプロジェクトについての heuristic 研究を行ったわけではなくて、そういう国際的なプラクティスに対する信頼がベースで我が国でもという、そういうご説明であったか。

B：我が国もそのグローバル試験に参加しているので、我が国も含めたエビデンスである。

C：ただ、それが高度腹水という対象ではなかったということによいか。

B：高度腹水という対象ではなかった。

C：最後に、バイオマーカー研究を予定しているということで、説明同意書に腫瘍組織の提供もお願いいたしますという風に書かれている。具体的に決まっているのであれば、バイオマーカー研究の具体的な内容を記載する方がより丁寧ではないかと

という意見があった。プロトコールには詳しく書いてあるが、これはまだ予定ということか。

B：同意書にも記載はあるが、具体的にという点では確かに記載されていない。ただ、どこの会社に出すのかということに関しては記載している。より具体的に記載した方がよいか。

C：バイオマーカーは別プロトコールで動くのか。

B：このプロトコールで動いて、同意書では腫瘍検体の提出に関して別途同意をいただく形になっている。

G：これは遺伝子にもかかってくるもので、アメリカに送るという、治験でよくあるパターンだと思うが、どこまで求めるかは非常に悩ましいところである。検体を送るが、向こうで何をやるかはわからないというものか。

B：何をやるかも決まってはいるが、結果は研究ベースになるので、患者さんにはあまりディスクローズしない。

G：何の遺伝子だとか、何の細胞だとか、ややこしい話が出てきてしまうものではあるが、そのあたりをしっかりと書き込む必要があるかも知れない。先生はおそらく、いただいてアメリカに送ることに対して同意してもらおうということだと思うが、それだとちょっときつい感じがする。これは研究というより、あげるだけと思ったが違うのか。結果が先生のところに返ってきてまた解析をするというイメージか。

B：データは返してもらおう。

E：先生方ご自身が患者になった場合、この程度の説明で、自分の遺伝子情報がこのような取り扱いを受けるということに関して何ら不安や心配はないということであれば、そういうことかなと思うが、いかがか。

B：プライバシーの観点に関しては十分に記載していると考えている。どのようなデータの動きをするのかということも記載しているので、そこは問題ないと判断している。

G：腫瘍組織を提供しないでこの研究に参加することは可能か。

B：可能である。同意書に腫瘍検体の提供に関して同意するしないという欄を設けているので、研究に参加しつつ検体を提供しないということもできる。

G：ただ、患者さんがこれを見ると、みんな丸を打ってしまうような気もするので、そのあたりを工夫していただけるとありがたい。

B：同意書にあえて記載することで改めて同意を得るという形で提供の意思を再確認するというステップは踏んでいる。

G：この提供先の会社が仮に中国の会社であったとしても、やはりこのままの文章でいいと判断されるか。それともまた別の配慮が入るか。

B：中国でもこの記載で十分と思っている。

※説明者退室

C：安全性については、この対象についてはニボルマブと FOLF0X6 の併用療法の第 I

相試験は行われてはいないようだが、過去の報告から第Ⅱ相から始めることも安全であろうということだと私自身は理解したが、いかがか。

E：腹水の有無ということもこの問題については特に関わりないと思う。

C：二点目については、この対象ではないけれども一般的な胃がんとして FOLFOX6 とニボルマブとの併用療法が現時点で最も有効性の期待できる治療法だということだが、その他との組み合わせを含めた様々な第Ⅲ相試験等の結果から、一般的な胃がんの治療になってきているところである。ただ、高度腹水を有する進行胃がんに対する FOLFOX6 とニボルマブとの併用療法は行われていないので、7.4ヶ月の生存期間を延ばすためにもこの試験を立案したという説明があった。

E：heuristic という私の問題意識については、どうも正確に理解されているわけではないという印象を持っているが、要するに、国際的な文献研究をしてみたら様々な試みがあった中で、このやり方が一番有望じゃないかというところで feasibility を判断し、現に我が国のプラクティスについても若干行われているという現状を踏まえた上で、それを正式にきちっと調べてみようというようなご説明と理解した。つまり、主体的に、このあたりをつけるところから feasible であるという判断まで厳密な研究をしたということではなく、国際的な学会全体に対する信頼に基づいて対応したと、そういう理解でよろしいか。

C：私はそのように認識した。バイオマーカーについてはいかがか。

G：非常に概括的で説明不足な状況だと思うが、海外に検体出していいですか、はい、いいえ、という同意の取り方はよくある。それだとちょっとリスクがあると思うので、はいといいえを保証できるような状況が 100% あるのであればこんな状態でも駄目とは言えないが、できればもっとしっかりとかみ砕いた状況で説明していただいた上でやった方が望ましいと思う。

E：私はたまたま別機関でかなり厳密なことをやっているのですが、どうしてもそこと比較してしまうということがあるが、このプロジェクトの問題というよりも、ゲノムに関わる研究に対して国全体として脇が甘く、そして残念ながら本院についても例外ではないのではないかとこのところから、倫理の問題というよりはナショナルセキュリティの問題として事態はかなり深刻になっていると思う。例えば、中国に日本人の遺伝子情報を出すということに関しては、一度出すと取り戻すとか忘れてくれということができない性質のものなので非常に慎重になるべきだということだが、急速に多くの人に関心になっている。そのような状況と比較すると、アメリカでも中国でも変わらないんじゃないかというのは、状況認識としてはのんびりしているのかなという印象を受けた。本院では、このようなゲノム研究に関しての様々なガイドラインの研修等は定期的に行われているのか。

C：基本的には e ラーニングを提供しているので、指針の改定等のタイミングでは、それを必須として事務局から案内をしている。

E：もう少し成熟していてもいいのかなという印象は今日のやりとりを伺っていたら感じた。

G：厳密に言えば、附随研究で行ったり、プロトコルを別に立てたりするべきだと思う。そこで、何を調べた上で返ってくる、と情報を提供する。返ってこないなら

こないでいいが、そのあたりは附随研究のところでよくなされるので、そのように分けた方がフェアだとは思ふ。急いで研究を始めたいのであれば、これだけは置いておいて、後でまた別に附随研究でしていただいてもいいと思うがいかがか。

C：委員会としてそのところをどう判断するかになってくると思う。そこを除いたところは問題がなさそうということになるが、附随研究で、別プロトコルで行うということであればそういう審査意見になるかと思う。

G：別研究で、別の紙で同意を取る方がクリアになる。

C：迅速に研究を進めたいものであれば、本体研究の中に含めた上で、別研究であればもう少し丁寧に説明しているであろうというところについては、付け加える必要があるかと思う。

I：バイオマーカー研究は、この研究に限らず、治験など色々なところで行われていて、E先生がおっしゃるような懸念は確かにある。ただ、送る会社が Foundation であれば、今ゲノムパネル検査ではその Foundation One にかなり多くのものを送っているので、Foundation One の検査をやっている会社であればもう信じるしかないかなという感じはする。それ以外の企業に送る場合に、企業の体制が本当にうまくいっているのかだとか、個人情報とか、いわゆる体細胞突然変異だけではなく色々なことをやれるかどうかだとか、その辺りは当委員会だけの判断はなかなか難しいかなという気がする。ゲノムの指針と人を対象とする指針が統合されてしまって、この委員会で基本的に一つの指針をもとにして判断せざるを得ないという形なので、確かに懸念は残るが、一応遺伝子パネル検査でやっているような検査会社に送るのであれば可とするんじゃないかなと思う。

E：本来これは倫理の問題ではないと言いたいところではあるが、人を対象とする指針とゲノムに関する指針が統一されてしまったので、他にやるところがなくなってきてしまっている。しかし行政上は大きな問題である。法律家の観点からすると、最悪の事態を考えないといけない立場なので、これを送る相手の会社がどの程度信頼できるかということで、もしいかがわしいことをしていたら廃業に追い込まれるというような環境で仕事をしているところであれば、送ったものについて余計なことをしたり、保存をしないということになっているものを保存したりということはないと思うが、そうではないところだと、情報は不可逆なのでかなりリスクが大きいということで、その認識が最近高まってきている分、それに対する precautionary measures というものをきちっとしていく必要があると思う。この案件に関して今すぐそれをしないと話にならないというわけではないが、この委員会がこの問題についても考えないといけないということであれば、これをきっかけに全体として institutional に脇をよりきっちり締めて対応していくといいと思う。

C：以上を踏まえて本案件に戻ると、バイオマーカーについては本体研究の中に含めて、少なくともしっかりと丁寧に説明する必要はあるかと思う。

E：文書で足りない分については口頭で十分な説明をしていただくということを、条件付ければどうかと思うがいかがか。

C：それでは、このプロトコルと説明同意文書の内容で一応承認して、懸念事項として、バイオマーカーのところについては個別にそれぞれ丁寧に説明をして拒否の

	<p>機会もしっかり設けた上で本体同様に同意を取ることにはしたいと思う。</p> <p>E：同意文書がともすれば免罪符的な効果を出してしまうこともあり、イエスにチェックが入っているからいいじゃないかという判断になりがちなので、そのように形骸化させることなく、今おっしゃっていただいたように、バイアス抜きにノーと言えるということを患者さん自身が確信できるようなきっちりとした説明を、バイオマーカーに限らず全ての項目について徹底するということが望ましいと思う。</p> <p>C：本体研究に参加するしないはもちろん第一のところであるが、附随的な部分についてもしっかり説明をして拒否する機会を担保した形で進めていただくという形にしたい。</p> <p>E：それで結構だが、一般論としては、バイオマーカーの話についてこのような形でお墨付きを取るとするのは、事の重要性から考えるとあまりいいプラクティスではない。</p> <p>C：今後の課題として、当委員会の方針も含めて検討すべきと思う。本件については承認ということではよろしいか。</p> <p>全員：異議なし。</p>
結論・理由	<p>(結論)</p> <p>全会一致で、以下の結論となった。</p> <p>承認とする。</p>