

平成27年4月27日

院長 倫理委員会 事務部長 総務課長  
委員長

## 平成27年度 第1回 倫理委員会議事録

開催年月日：平成27年4月25日(金) 17時30分～18時40分

出席者：磯部副院長、小池診療部長、小林耳鼻咽喉科部長、縄手小児科医長、篠原薬剤科長、石井耕教授、相馬秀香氏、石井事務部長、岩谷看護部長、金子総務課長

欠席者：伊東循環器内科医長

(議事要旨)

冒頭、磯部委員長より4月15日に行った2件の迅速審査について承認の報告

受付番号27-1

課題名「日本におけるCOPD Uncovered：日本におけるCOPDの経済的及び人的負担を実証するためのカルテ調査を用いた横断的試験」

受付番号27-2

課題名「心サルコイドーシスに関する診断と治療効果の全国実態調査への参加」

受付番号27-3

課題名「FGFR遺伝子変化等の稀な遺伝子変化を有する肺扁平上皮癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」

1) 研究の目的等を伊藤呼吸器科医長より説明。

目的は、全国の研究協力施設から提出された肺扁平上皮癌の臨床検体の遺伝子解析結果に基づき、希少肺癌であるFGFR遺伝子変化陽性肺扁平上皮癌を同定し、その臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにすることを目的とする。また副次的に、肺扁平上皮癌におけるその他のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子変化についてもプロファイリングを行う。

対象は、下記の全てを満たす患者を登録可能とする。

- 1) 病理学的（組織診、細胞診は問わない）に肺扁平上皮癌の診断が得られている。腺扁平上皮癌は除外とする。
- 2) 手術不能、根治的放射線療法が不可能なⅢ/Ⅳ期進行肺扁平上皮癌または術後再発肺扁平上皮癌で、化学療法の実施を予定している（化学療法の治療歴は問わない）。
- 3) 遺伝子解析が可能な検体セットが過去に採取され、保存されている。または2週間以内に採取予定である。ただし採取予定の患者においては、遺伝子解析が可能な分量の検体の採取が困難であった場合は登録不可能である。
- 4) 本研究に関して患者本人から文書で同意を得ている。

方法：

- 1) 本研究に参加する患者本人より、既定の文書で全例個別同意を取得する。同意文書については、原本をカルテに保管すると共に、コピーを研究事務局へ FAX する。なお、FAX する際には、直接個人が特定されないように、患者氏名をマスキングして、代わりにカルテ番号や、イニシャル、各施設のオリジナル番号などを記入して提出する。ただし、後に提出する登録適格性確認票、検体が、同一患者由来であることが間違い無く確認出来るように注意すること。
- 2) 対象患者が適格規準を全て満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項を全て記入の上、研究事務局へ FAX する。
- 3) 研究事務局で適格性が確認された後に、登録番号が発行される。FAX 登録の場合は、登録確認通知の送付をもって、電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、登録完了とする。
- 4) 後述のいずれかの検体セットを、株式会社エスアールエル・メディサーチ又は株式会社エスアールエルに、検査測定受託機関が準備する検査依頼書と一緒に（登録番号を必ず記入すること）提出する。
- 5) 株式会社エスアールエルは、提出された新鮮凍結検体あるいはホルマリン固定パラフィン包埋ブロック（FFPE）から DNA および RNA を抽出し、Multiplex 遺伝子診断薬（The Oncomine Cancer Panel : OCP、種類の遺伝子を同時に測定出来る遺伝子診断薬、Thermo Fisher SCIENTIFIC 社）を用いて、FGFR 遺伝子変化（FGFR1-3 遺伝子変異、FGFR1-4 遺伝子増幅、FGFR1-3 融合遺伝子）を解析する。FGFR1-4 遺伝子増幅例に関しては、適宜追加で Fluorescent in situ hybridization (FISH) を行うことがある。また、同時に、OCP を用いて肺扁平上皮癌におけるその他のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子変化についても解析を行う。解析対象となる遺伝子変化に関しては、「Oncomine® Cancer Research Panel 遺伝子リスト」を参照のこと。なお本研究で検討する遺伝子変化の種類は、その時点の OCP の内容に基づいて決定される。
- 6) FGFR 遺伝子変化、および同時に解析されるその他のがん関連遺伝子の遺伝子変化の結果は、OCP の標準作業手順書によって定められた検査結果レポートにて各施設へ伝達される。
- 7) 研究事務局は解析結果より、各遺伝子変化の頻度、種類、分布、またそれらの遺伝子変化を有する肺扁平上皮癌と関連する臨床病理学的因子（年齢、性別、喫煙歴、組織の分化度、各種化学療法の治療効果、予後等）を検討する。

目標症例数は、全国で 200 例になった時点で終了。

実施場所及び実施時期は、当院腫瘍内科及び呼吸器科

#### 倫理委員会承認後～3年間の症例集積

審査を希望する理由は、臨床検体を匿名化はするが院外施設へ提出し、肺扁平上皮癌の原因遺伝子（FGFR等）を検索するシステム構築の研究である。また残余試料は新たな原因遺伝子ないし新たな分子標的薬剤開発時における肺癌の診断、治療の研究のために保存することを予定している。本試験の実施にあたり、科学的小および倫理的妥当性について審査を希望する。

## 2) 委員より質疑応答及び協議内容

- 全国で200症例ということだが、KKRでの決まった症例数はあるのか。(石井教授)
- 特に当院の割り当て症例数はない。基本的には肺癌を疑った患者全ての血液を凍結保存しておき全例を調べたいと考えている。(伊藤医長)
- 同意書をFAXで送付するのか。(石井部長)
- 名前や個人を特定できる部分を消してFAXで事務局に送付し、登録番号を発行してもらおう。(伊藤医長)

協議結果：27-3については、特に問題が無いので承認とする。

## 受付番号27-4

課題名「高齢者(75歳以上)EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対するアファチニブの有効性と安全性の検討～薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究～」

### 1) 研究の目的等を伊藤呼吸器科医長より説明。

目的は、75歳以上の高齢者EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者に対するアファチニブ(ジオトリフ®)30mg/日の有効性と安全性を検討する。また、薬物動態/薬理遺伝学的解析を行い、アファチニブの定常状態および有害事象発症時の血漿中濃度を測定するとともに、遺伝子多型と有害事象発症との関連を検討する。

対象は、75歳以上の高齢者EGFR遺伝子変異陽性再発・進行非小細胞肺癌患者。

方法は、①アファチニブ30mgを1日1回(朝食前空腹時)に連日経口投与。

②定常状態(内服開始8日目以降から15日目以内)でのアファチニブの血漿中濃度(投与前トラフ値)を測定する。

③アファチニブ投与中に、アファチニブの休薬、減量、中止が必要な有害事象を認めた際にはアファチニブの血漿中濃度を測定する。採血は最終投与より48時間以内に行う。

④血液中遺伝子からアファチニブの排出トランスポーターであるABCB1(P-gp)、ABCG2(BCRP)の遺伝子多型を解析する。

⑤Quality of life(QOL)調査。

予定登録症例数：35例

実施場所：当院腫瘍内科および呼吸器科とする。

実施時期：当院倫理委員会を通過確認後より平成29年3月迄とする。

審査を希望する理由は、肺癌患者を被験者とし分子標的療法を施行する、ならびに薬物動態/薬理遺伝学的解析を行う臨床試験であるため、その実施にあたり科学的小および倫理的妥当性について審査を希望する。

## 2) 委員より質疑応答及び協議内容

- 患者に金銭的メリットの提供はあるのか。(小池部長)
- 患者の負担はないが、メリットはない。(伊藤医長)
- 予定登録症例数は35例で、当院の割り当てはないのか。(石井教授)
- 当院の割り当ては無く全体で35例となっており35例が登録された時点で終了となる。

(伊藤医長)

協議結果：27-4については、特に問題が無いので承認とする。

受付番号27-5

課題名「切除不能・進行再発大腸癌を対象としたセツキシマブ耐性症例における液性バイオマーカーモニタリング 多施設共同研究」

1) 研究の目的等を大原消化器科医師より説明。

目的は、初回のセツキシマブを含む療法（併用レジメンは問わない）の最良効果として CR、PR、6 ヶ月以上の SD のいずれかが得られており、その後病状進行に至った症例候補症例において、がん組織および血中の循環腫瘍 DNA (ctDNA) より遺伝子変異を検出し臨床的意義を解析する。さらにセツキシマブ再導入試験のプレスクリーニングを行なう。

対象は、初回のセツキシマブを含む療法（併用レジメンは問わない）の最良効果として CR、PR、6 ヶ月以上の SD のいずれかが得られており、その後病状進行に至った症例のうち別紙の基準を満たすものを対象とする。

方法は、

1. 多施設共同研究として実施し、各施設から臨床検査機関 (LSI メディエンス社) に臨床検体が送付され、臨床検査機関にて前処理にて DNA を抽出する。
2. 病理検査用に保存されているホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本および専用採血管で 10ml 採血し、匿名化した後、がん研有明病院に送付する。採血ポイントは登録時、3 ヶ月後もしくは次治療 PD 時およびセツキシマブの再投与が行なわれる場合はその直前の 3 ポイントとする。
3. FFPE 標本を用いて KRAS minor および NRAS を測定する。
4. ctDNA より既知のがん関連体細胞 遺伝子変異を測定する。
5. RAS 検査結果は各施設の研究責任者に報告する。
6. RAS 測定結果および ctDNA 測定結果、治療の有効性及び臨床病理学的諸因子等の臨床情報との相関を解析する。

目標症例数は、全施設で目標症例数100例。当院では2例位を予定。

実施場所：当院、消化器科 (多施設共同研究)

実施期間：当院倫理委員会を通過確認後より2年

審査を希望する理由は、患者検体を利用し、遺伝子検索を行うため、審査を希望する。

2) 委員より質疑応答及び協議内容

- レポートの結果はどうなるのか。(小池部長)
- 施設には結果が戻ってくるが、患者個人には結果は主治医が判断した場合と患者が希望した場合のみとなっている。(大原医師)
- 血を取るだけなのに、同意書の中に補償と治療については、どのようなことか。(縄手医師)
- 採血し具合が悪くなって点滴等を行った場合を考えている。(大原医師)

○研究と資金の利益相反の中で、凸版印刷（株）という異質の会社が入っているが。

（石井教授）

○詳しい内容は把握していないが、この会社で持っている技術を使用としての遺伝子解析と思われる。（大原医師）

協議結果：27-5については、特に問題が無いので承認とする。

#### 受付番号27-6

課題名「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブ、ベバシズマブ不応の RAS 野生型切除不能・進行再発大腸癌を対象としたセツキシマブ再投与の有効性・安全性を検討する第 II 相臨床試験（E-Rechallenge trial）」

#### 1) 研究の目的等を大原消化器科医師より説明。

目的は、フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、セツキシマブ、ベバシズマブに不応となった治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者で、既治療におけるセツキシマブ療法が有効（CR、PR の症例、または SD が 6 ヶ月以上持続）であり、RAS 遺伝子野生型が確認された症例を対象として、セツキシマブ再投与の有効性と安全性を検討する。

対象は、登録時に別紙の適格規準を満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を本試験の対象とする。

方法は、別紙投与方法にてセツキシマブ＋イリノテカンの投与を行う。

目標症例数は、50例

実施場所：当院、消化器科

実施期間：2015年5月から2016年11月

審査を希望する理由は、現在、いくつかの論文では有効性が示唆されている治療法ではあるが、前向きでの臨床試験はなく、今回、当院を含めた多施設共同試験による第 II 相診療試験を行うため、審査を希望します。

#### 2) 委員より質疑応答及び協議内容

○患者への説明文書の中で、本試験に参加中は胎児に影響が出る可能性があるため、あなた自身やパートナーの方が妊娠することがないように、適切な方法で避妊して下さい。とあるが、もし妊娠してしまった場合はどうなるのか。（金子課長）

○そのケースは除外基準となるので試験終了となる。（大原医師）

○もし生まれてきた時に胎児に影響が出た場合はどうなるのか。（金子課長）

○そもそも、抗がん剤を使用する患者は、妊娠しないで下さいと通常言っており医師との約束を破ったことになる。判りやすく言うと、車が沢山走っている道路に飛び出すなどといって、注意しているにもかかわらず飛び出し、事故にあってしまったケースなので、責任は負えない。本試験に参加される際に除外基準等の十分な説明が必要になる。（大原医師）

○イリノテカンが胎児に影響するのか。（小池部長）

○イリノテカンが胎児に影響するのと、データが無いのが一番の理由となる。（大原医師）

協議結果：27-6については、特に問題が無いので承認とする。

※ 次回：平成27年5月28日（木）17：30より  
健康管理センター2階にて行う。