

令和5年度第9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5年10月30日(月) 15:00 から 16:00
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、各拠点をWeb会議で中継

(1) 変更申請について	
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	EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブの第II相バスケット試験
申請書類を提出した研究責任医師等/実施医療機関	名古屋大学医学部附属病院 小寺 泰弘
申請書類の受領年月日	2023年10月5日
審査意見業務に出席した者の氏名	出席委員(規則第66条第2項第2号) 委員イ:[内部委員] 岩田 広治、水野 伸匡、稲葉 吉隆 委員イ:[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 欠席委員 委員イ:[内部委員] 関戸 好孝、向井 未年子 委員ハ:[外部委員] 小倉 祥子 説明者 研究責任医師:愛知県がんセンター 舛石 俊樹
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	【凡例】 A:説明者 B:委員イ[内部委員]  ※説明者、入室。人定の質問。  A:今回の主な変更は、実施体制の変更のみである。1施設の分担医師の追加・削除とそれに伴うCOIの変更である。

	<p>※説明者退室</p> <p>B：変更内容は、実施体制の変更のみということだが、特に問題はないと思うので承認としてよいか。</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) 重大な不適合報告について	
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	切除不能大腸癌患者を対象とした後方治療としての Biweekly Trifluridine/Tipiracil+Bevacizumab 療法の患者内用量漸増試験
申請書類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 谷口 浩也
申請書類の受領年月日	2023 年 10 月 3 日
審査意見業務に出席した者の氏名	<p>出席委員 (規則第 66 条第 2 項第 2 号)</p> <p>委員イ：[内部委員] 岩田 広治、水野 伸匡、稲葉 吉隆</p> <p>委員イ：[外部委員] 齋藤 英彦、片岡 純</p> <p>委員ロ：[外部委員] 森際 康友、飯島 祥彦</p> <p>委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、浅田 知恵</p> <p>欠席委員</p> <p>委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、向井 未年子</p> <p>委員ハ：[外部委員] 小倉 祥子</p> <p>説明者</p> <p>研究責任医師：愛知県がんセンター 若林 宗弘</p>
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	<p>【凡例】</p> <p>A：説明者</p> <p>B、D、H：委員イ [内部委員]</p>

C、F：委員ロ [外部委員]

E、G：委員ハ [外部委員]

※説明者、入室。人定の質問。

A：今回の重大な不適合報告は当施設で発生したものである。プロトコールでは、2コースから4コースまで増量基準を満たす場合には、投与量を増量する旨が規定されていた。しかし、6コース、7コースにおいて、増量してしまったという重大な不適合が発生した。

この不適合に起因する患者さんへの有害事象はなかった。また、再発防止策として、全ての研究分担医師へ増量基準、増量タイミングの周知徹底をした。

現在登録されている36症例すべての症例について、同様の不適合が発生していないか確認したところ、本事案以外にはなかった。

本試験は既に新規登録は完了しており、また、登録されているすべての症例について増量のタイミングは過ぎていることから、今後、他に同様の事案が発生する恐れはないと言える。

C：この症例は、組み入れから外したという理解でよいか。

A：組み入れからは外していない。増量期間外で増量した場合は、プロトコール治療の終了規準に該当するわけではないので、この症例は、プロトコール治療は継続している。

C：プロトコールに逸脱して増量されたのに、試験の続行に問題はないのか。治療は続けてよいが、臨床試験の1症例として組み入れることは、許容できるのか。

A：今回の不適合は、増量基準外のタイミングでの増量であった。

主要評価項目の奏効は、増量する前にCTを撮影しているので、組み入れは可能である。

PFSやOSに関して、当該症例を組み入れるか否かは、研究代表医師に相談することとしたい。

C：早急に研究代表医師と話をさせていただいて、個人的には、患者さんにきちっと話をして、研究から外れてもらった方が良く考える。

B：増量が逸脱だったことに気が付いた後、いまは、どの用量で継続しているのか。

A：新規の有害事象が認められていないので、3段階増量した状態で、つまり、7コース目で増量した状態で継続している。

C：論文に書くときには、そういったことも書かなければならないが、そういうことが許容できるのか、疑問である。最終的な判断は、研究代表医師に任せたい。

D：解析対象集団にどのように含めるかが問題であるが、今回のように登録後も適格基準を満たしているものは、本試験のプロトコールではFAS（最大の解析対象集団）に含めると規定している。PFSの評価の対象になるかは、要検討になるかと思う。

A：その通りである。

D：記載がやや曖昧かと思ったのが、“5コース以降は原則として増量しない”の“原則として”という部分である。例外はあるということか。

A：例外は定めていないので、すべての患者さんで、5コース目以降は増量しない。

D：本事案は、場合によっては例外として認められることもあるのかと思った。この部分は、削除した方が良かったと思った。

A：承知した。

E：現在登録されている36症例は、すべて、当施設の患者さんか。

A：18症例が、当施設の患者さんである。

E：今回、患者さんへの説明は済んでいるか。

A：説明は済んでいて、このままの用量で治療継続することに、同意いただいている。

F：試験の直接の評価対象になっている投与量を誤ったのであれば、当然に除外する、というようにならないのはなぜか。

B：ちょっとしたミスで、減量基準を守らなかったとか、増量基準を守らなかったというケースは、他の研究でも比較的起こり得ることではある。起きてはいけないことは承知しており、また、起きないことがベストであることも承知している。そして、この場合に、解析対象にどこまで含まれるかということは、非常に重要な点であり、そこをどういうふうにするかは、決めなければならないが、初期対応としては、その用量で継続するかどうかを患者さんとの相談のうえ決定することは、多くの試験で行われていることである。

C：重大な逸脱といっておきながら、それを試験としてやっていいというのは、矛盾しているのではないか。診療としてやっていただくことは問題ないが、臨床研究の廉潔性を保つという観点では、問題があると思う。

B：世界中がほぼ、同じ対応をしていると考える。現場の対応としては、そのような対応になると考える。

F：診療と試験に要求される廉潔性が混同されているように見える。

D：このプロトコールでは、重大な不適合は、どのように規定されているか。

A：患者さんの不利益、安全性を明らかに侵すようなものを重大な不適合と考えて、CRBに上げるようにしている。

D：プロトコールには記載はないが、臨床研究法の規定の中での対応ということか。

F：ご自身が患者さんであった場合、ああそうですか、ということで容認されるのか。

A：自分が患者さんであった場合であるが、研究分担医師から聞いた話では、増量後も調子が良いと感じられているとのことで、明らかな有害事象もなかったと伺っているが、もちろん...

F：説明者ご自身が患者さんであった場合、どのように反応するかということ質問し

ている。

A：逸脱について、不信感を持つ。担当医から、しっかり説明を要求する。

F：調子がいいから、まあいいよというのか。

A：医学的な見地から、丁寧な説明を求めて、担当医から納得のいく説明をしてもらうように要求すると思う。

F：だとすると、調子がいいから、良いのではないかという理屈は、通用しないのではないか。

A：逸脱なので不信感は、もって当然である。また、詳細な説明が必要であると考ええる。

F：まずは、それを言うべきではないか。基本的に勘違いをしていないか。

B：この研究は、標準治療は、どこまでの用量か？

A：初回の投与量までである。

B：その量では、研究者は用量が少ない可能性があるので、安全性を担保しながら、増量していけば、より、病勢の制御割合が増えるのではないかと、いうことを目指しているということでしょうか。

A：その通りである。

B：現在36症例のうち、すべて、4コース目までの増量フェーズは終わっているということでしょうか。

A：その通りである。

B：36例のうち、基本通りに、4コース目までに、増量された方は、何例あるのか。

A：21例である。3段階すべて増量できた方は、40%程度である。

F：40%しか増量できなかった試験において、更なる増量をしてしまったというのであれば、それは、重大と考えることが適切と考える。

B：その通りである。そのために、今回、報告があがっている。

#### ※説明者退室

B：CRBの役割は、今回の事案をもって、この試験の中止を求めることであったり、何かをするという決断を迫ったりということである。

F：かなり重大な問題であるので“こういうこともあるよね。今後は気を付けてください”で済ましてよいのか。

B：実際に、こういう事案は、投与しなくてはいけないものの投与を忘れたとか、体重換算で、少なく投与されたということは、現実的には、あることである。

それから、減量基準にあてはまっているので、減量せずに投与されたということは企業治験でも、一定程度、発生してしまう。

それは、重大な逸脱であることは間違いない、また、あってはならないことである。ただ、人のやることなので、起きてしまうということは、やはり、あり得る話である。

そして、この時の対応としては、この症例を解析対象に入れるかどうかは、よく

考えていただいて、最終的な判断をする必要がある。

ただし、この研究をやって、参加された患者さんの立場からすると、研究に参加して、増量することで、より、腫瘍の縮小効果が得られているとすると、逸脱があったからと言って、用量を元に戻すということが、倫理的なのかということ、そうではないような気がする。そこは、患者さんと相談のうえで、決定すべきことと考える。

C：診療はそれでいいと思うが、研究としては、違和感がある。

B：CRBとして、最終的な解析対象に含めるかどうかはよく検討するように、というコメントを付けることは、必要だろうと思う。

F：治療の問題と研究の問題を混同されていると思う。また、少なめに投与してしまったものと、多めに投与してしまったものは、別に考えるべきであって、特に、今回の試験は、どこまで、投与量を増やせるかを確認する試験であって、実際には、増量の上限まで許容された患者さんは4割程度でしかない。増量のリスクを大きくみる必要があるのであって、過少投与を例に出して、説明することは適切ではないと考える。

B：多い場合もよくある話である。

G：5コース目以降の増量は危ないから、プロトコルでそのように定められていたと考えるが、そうであるならば、その範囲内の症例に対して、評価をするということが重要ではないか。

B：評価をその範囲で行うという話と、患者さんの治療を継続するかどうかは別の話である。

F：報告や学会発表のところでこういう記述があったら、私が審査する立場であれば、アクセプトできるか考え込んでしまう。学会発表に出せる形での報告書をまとめることを求めるものである。

D：反対かと思う。報告をするときは、事実をしっかりまとめることが、まず第1で、どのくらいのことが、不適合が起こってしまっていたのか、それらは、報告すべきことで、それらを除いて、体裁だけを整えてはならないかと考える。

F：不適合があったという事実は、むしろ、述べるべきであるが、それが、試験結果の有効性のところで、計算に入ってしまうことが問題であると考えます。

H：治療を継続するかどうかは、患者さんのベネフィットの問題で、用量が多かったという部分を患者さんが理解されて、内容を把握されているのであれば、治療は継続でよいが、研究として、これを解析する場合は、プロトコル上の解析基準に則ってやるべきである。今回、増量してしまったことは、重大な逸脱であって、それに関して治療としては継続するが、研究としては当然 caution が必要であり、きちんと処理すべきである。

	<p>D：したがって、プロトコル12章に書いてある統計事項の解析集団にどうやってあてはめるかということが、検討していただくことかと考える。</p> <p>B：治療を継続されている患者さんがいらっしゃるならば、CRBとしては、再発防止をどう図るかを検討して研究者へ求めなければならないが、既に、終わっているということなので、その対応は、なくてもしょうがない。</p> <p>したがって、いまの統計的な解析のところについて、解析の対象に含めないなりということ、CRBとしては、求めることとしたいがよかったですでしょうか。</p> <p>F：説明者が軽く考えているような印象を受けたので、委員は、危機感を持ったと思われる。</p> <p>D：プロトコルに則れば、有効性は、恐らく対象症例は除かれるが、安全性は、一度でも試験薬が投与された症例が対象となるので、結果として、過量投与となった症例も含めて報告がされるべき、というのがプロトコル上の規定である。また、今回の試験には当てはまらないが、一般的な話として、多施設共同試験において、頻繁に逸脱が発生するようだったら、系統的にプロトコルの記載が不十分でないかを検討したりする必要がある。施設によって偏りがあったり、何度も注意喚起しても起こったりするようであれば、その施設の登録は停止する措置をとっている研究グループもある。そして、再開にあたっては、様々なトレーニングを前提としているところもある。</p> <p>B：それでは、色々な意見がでたが、付帯事項に記載して、承認としたいと思う。</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> <p>ただし、審査結果通知書の備考欄に、研究を実施するにあたっての留意事項として、以下の内容を記載する。</p> <p>〈研究実施にあたっての留意事項〉</p> <p>重大な不適合のあった症例の治療の継続は、患者さんに十分な説明をして納得していただいたうえでであれば、問題ないと考える。一方、試験において解析対象として含めるかはどうかについては、プロトコル上の解析基準に則り、慎重に判断すること。</p>

(3) 新規申請について

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	切除不能大腸癌に対するトリフルリジン・チピラシル+ペバシズマブの従来法と隔週法の実用的ランダム化第Ⅲ相試験 (PRABITAS)
申請書類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 谷口 浩也
申請書類の受領年月日	2023年9月25日
審査意見業務に出席した者の氏名	出席委員 (規則第66条第2項第2号) 委員イ：[内部委員] 岩田 広治、水野 伸匡、稲葉 吉隆 委員イ：[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 欠席委員 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、向井 未年子 委員ハ：[外部委員] 小倉 祥子 説明者 研究責任医師：愛知県がんセンター 谷口 浩也
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	
議論の内容	<p>【凡例】</p> <p>A：説明者  B、C：委員イ [内部委員]  D、E：委員ロ [外部委員]</p> <p>※説明者、入室。人定の質問。</p> <p>A：本試験は、切除不能大腸癌に対する標準治療の従来法と、隔週法を比較する実用的ランダム化第Ⅲ相試験である。</p> <p>目的は、隔週法の有効性と安全性を検討することである。従来法は、好中球減少等の副作用が少なくないので、隔週法を取り入れる医療機関が増えてきている。隔週法は薬事未承認であるが、保険償還されているのが現状である。本試験では、これら2つの治療法の有効性と安全性を比較する。</p> <p>本試験の特徴である実用的ランダム化第Ⅲ相試験というのは、Pragmatic clinical trial という新しい形での試験である。簡潔に言えば、ランダム化はするが、その後は、実地診療でやっていただく形になっていて、前向き観察研究とランダム化試験を組み合わせたような形になっている。</p>

研究は、日常診療としての隔週法の未劣性を見に行くという形を考えており、全国250施設程度に参加していただくことを予定している。実地診療に非常に近い形で、患者さんに、真に、隔週法が非劣性かどうかを見に行くことが目的となっていることから、Pragmatic clinical trialを採用したという背景がある。

C：隔週法は、主に、血液毒性が軽くなるだろうということだが、従来法では、どの程度のGrade4の血液毒性があるのか。

A：従来法では、Grade4は2割程度と想定している。隔週法では、半分くらいの頻度で下がるのが期待される。

C：プロトコルでは、有害事象報告の対象が、Grade4のすべての有害事象に対して、報告義務があるとしている。そうすると、従来法で2割、隔週法で1割発生し、両群の割り付けが1：1とすると、報告の割合は、全症例の15%程度になる。890例に対して15%なので、1年間に133～4例程度、週に2～3例程度である。研究事務局1人で、これを処理することはできるか、ということが懸念される。もし、それだけの報告対象を求めるということであれば、事務局の体制を強化することも検討が必要である。

A：Grade4すべてを報告対象とするのではなく、除外して差し支えないものは除外するように検討させていただく。

D：なぜ、隔週法は、実用的に有力になってきているのか。

A：従来法は、好中球減少などの副作用が出やすいことがあるが、他の抗がん剤についても、投与間隔を標準の4投2休から2投1休とする用法が広がったことがあり、この薬剤に関しても、一般の医療機関で治療法が広がっていく中で、単群の第II相試験の結果等からも副作用が軽そうだということになり、広がってきている。

B：セカンダリーエンドポイントについて、無増悪生存期間や奏効割合は、定期的な画像検査を義務としているわけではなく、実臨床下でやるという理解でよいか。

A：その通りであるが、実地診療でも、この治療ラインの場合は、概ね2～3か月に1度は、CTが取られているということが多いと思われる。

#### ※説明者退室

B：本試験はかなり大規模な試験で、プロトコルに規定された通りに有害事象の報告を求めた場合は、研究事務局の業務量が膨大になると予想される。

C：試験の質が低下することが懸念される。質が低下するばかりではなく、被験者へのフォローが十分でなければ、被験者が保護されないという重大なことになりかねないので、再考していただく必要がある。もし、このレベルの報告を求めるのであれば、実施体制を頑強なものにする必要がある。あるいは、十分にmanageできる有害事象は、Grade4であっても必ずしも、報告対象としない、というプロトコルにすることも検討はできると思う。

	<p>B：企業からのお金がいっていないこともあり、研究事務局は、手弁当でやるような体制になっているので、そのような懸念は発生する。好中球減少等の management は、普段、普通にやられていることなので、全例報告をあげなくても、後日の報告としても良いのかと思う。</p> <p>今回、修正後のプロトコールを再度審議するとしたほうがよいか。</p> <p>E：その方がよい。</p> <p>B：いまのところをもう一度、検討していただいて、報告を求める有害事象とそうでないものを整理していただき、再度審議をするということによいか。</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>継続審査とし、次回の審査は対面審査とする。</p> <p>(理由)</p> <p>審査したプロトコールでは、膨大な数の緊急の有害事象が報告されることが予想されるため、1名の研究事務局では業務過多になることが想定され、試験の質が低下するのみならず、患者さんのフォローが不足するなど、患者さんが十分な保護を受けられない恐れがある。</p> <p>十分なマネジメントができる事象は、緊急の報告対象から除外するようにする、あるいは、研究事務局の体制を増強するなどによって、研究の質の面と倫理の面に十分配慮できる研究計画に修正すること。</p>