

令和4年度第14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11月14日（月）15：00から15：35
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

定期報告について	
特定臨床研究について、定期報告があったため、継続の適否について意見を述べた。	
研究課題	FLOT：切除不能胃癌に対するフルオロウラシル/レボホリナート、オキサリプラチンおよびドセタキセル併用療法（FLOT）の第I相試験
定期報告書を提出した研究責任医師等	愛知県がんセンター 舩石 俊樹
定期報告書の受領年月日	2022年10月13日（整理番号：R021060）
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、稲葉 吉隆、戸崎 加奈江 [外部委員] 片岡 純 委員ロ：[外部委員] 森際 康友 委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、浅田 知恵、小倉 祥子 <u>説明者</u> 研究分担医師：愛知県がんセンター 緒方 貴次
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	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	【凡例】 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：実施状況については、トータルで20例の登録がある。2種類のコホートがあるが、一般的なコホートが12例、高度腹膜転移のコホートが8例である。有害事象が5例あるが2つめと3つめ、4つめと5つめがそれぞれ同一症例である。1つめが敗血症の症例で、腸管由来の感染症と診断しているが、敗血症性ショックとなり昇圧

剤と抗菌薬を使用したものである。2週間程度で回復した。2つめは高度腹膜転移の症例で、5-FU 投与後に意識レベルの低下を認めたものである。5-FU による高アンモニア血症は既知の事象で、症状は速やかに改善している。3つめは同一症例だが、腹膜播種による腸閉塞からのバクテリアルトランスポレーションによる敗血症と診断され、抗菌薬と昇圧剤の投与により回復した。4つめと5つめは下痢と食欲不振で入院の継続が必要になったということで報告があったもので、補液等で体調は若干改善したものの、試験治療の継続は困難と判断して中止とした。

続いて不適合について、2件あるが、多かったのがコース開始 Day1 の体重未測定である。体重減少 2 割以上の場合に投与量を調整する規定がされていたので、被験者への安全性懸念はされるが、各実施機関担当医師に周知を図り体重測定を毎回行うようお願いしている。もう1つが一般コホートの方で、好中球が足りないのにコースが開始された。被験者の安全性が懸念されたが、カルテ確認と担当医への確認で大きな問題がなかったことを確認し、コース開始基準の周知を行った。以上のとおり不適合を認めたが、重大な不適合はないと判断して試験は継続している。

続いて別紙様式 3 の定期報告書について、先の報告の通り同意取得例数が累積で 20 例、報告期間内では 8 例、中止症例が 13 例あり、SAE 報告が 5 件となっている。

B：疾病等の報告 5 件と不適合の報告があった。委員の先生方がいいか。

C：非常に基礎的なことだが、判断するには知っておいた方がいいことと思うので伺いたい。好中球減少は薬物療法には残念ながら付きものと理解しているが、FN という発熱性のものの場合と、そうではない好中球の減少とで対応が区別されているのかとすれば、それぞれどういった基準で対応することになっているか。

A：一般的な好中球減少はどの薬剤でも起こり得るものなので、基本的には薬剤の休薬をし、必要な場合、例えば高齢であって感染症が危険というものであれば予防的に抗生剤を内服してもらうこともある。特に好中球数が 500 を切ると、高齢者で感染が危ないというような場合は抗生剤を内服してもらうこともあるが、経過を見ながら薬剤がはけて好中球が自然に上がってくるのを待つというのが一般的な好中球減少の対応である。発熱性好中球減少症については、化学療法に伴う重大な合併症なので、基本的には培養検査を一式行った上で、入院で抗生剤の投与などの処置をする。また今回のようにドセタキセルのような好中球減少が遷延しそうなレジメンもしくは薬剤を使用している場合は、グラン等の G-CSF 製剤を適宜使用するというのが基本である。

C：先ほど通常の場合は 500 を目途とおっしゃったが、FN の場合も 500 が目途になるのか。

A：FN は基準が明確に決まっており、500 以下かつ腋窩で 37.5 度以上、もしくは 1,000 以下であっても今後低下が予想される場合でかつ 37.5 度以上の発熱があれば FN と診断されることになっている。

B：疾病等はすでに報告済みか。

A：報告済みである。

B：不適合について、Day1 の体重測定が未実施である症例が多数というのは、多くの施設であったのか。あるいは特定の施設で多数あったのか。

A：多くの施設であった。全てのコースの Day1 に測定する計画になっているが、体重を毎回測定するような試験は治験以外では多くないので、それでなかなか認識されていなかったのだと思う。当院も含めて、体重の測定ができていないところが多かった。

B：20%以上の体重減少があったにもかかわらず容量調整が行われなかったという症例はあるか。

A：現時点では報告はない。ただ、計画書上、体重減少が2割以上あった場合には投与量の調整をしてくださいという規定をしているので、現時点ではないものの、引っかけものが出てくるおそれがあるので、周知徹底して対応を図るようにと現在治療進行中の方に関してはお願いしている。

B：測っていなかった時にあったかどうかはわからないのか。

A：わからない。ただ、現時点ではなかっただろうと判断している。

B：これに関しては、研究計画書のスタディーカレンダーのスケジュール表のところにも身長体重は Day1 に測定するとあるので、スタディーカレンダーを見ながら必要な検査等を漏れのないように行っていくことを周知していただきたい。好中球数が 818 で行われてしまったものについては見落としによるものか。

A：担当医師に確認したところ、1,200 を切って1,000 近くであったことは認識していたが、818 まで落ちているという認識はなく、安全性に問題はないと判断して投与したという話があった。ただ本研究では1,200 を基準値としているので、そういうことが今後ないように周知徹底している。

B：電子カルテのシステムにも依存してしまうところかと思う。

A：機械カウントと実測カウントとで若干の乖離が出るときがあるので、実測で1,000 近くあったところが機械カウントでは818 だったのだと思う。

B：電子カルテシステムによって、計算して出てくるものもあれば、当院のように自分で計算しなくてはならないものもある。そういう面倒なところがあって、暗算で大丈夫そうだとしてしまうおそれがあるので、明らかなものは別にしても、際どいものについては必ず計算して記録をするなりが必要であると思う。あとは、これは臨床研究なので、プロトコールに定められている投与基準を重視して、これに沿って進めていただくことを確認願いたい。委員の先生方、いかがか。特には問題なく、周知をしていただくということでよろしいか。

C：今のような事例は、報告のときには除外することになるのか。科学的研究としてまとめる時の数字からは除外しないと科学的な信頼性が下がってしまうと思う。

A：基本的には、このような臨床試験に関しては、ITT 解析というもので、全症例きちんと入れた上で、逸脱が起こったことは適宜報告をしながらすべての症例をきちんと入れて報告することが基本的なスタンスになっているので、こちらも入れた上ですべての報告を行う。

C：実際に研究発表をされるときには、不適合のおそれがあるものについては除いて発表されるということにならないのか。

A：すべての研究発表において、この症例も含めた上での報告になる。

C：そうすると評価が難しくならないか。科学的研究というのは、一定の threshold

を超えたものについて統一的な基準のもとで初めて意味をなすものなので、このような事例を含めて報告するとなると、統一的な基準を崩すことになってしまわないか。

A：このような臨床試験に関しては不適合も含める。それを除外すると、研究者の意図によって除外されるようなものが出てきてしまう。

C：基準が決まっているのに、それに適合していないものを入れるのかということ伺っている。恣意的な除外ということは申し上げていない。

A：このような報告においては、すべてまとめて入れるのが基本である。学会発表等に当たっては、不適合が起こったことはどこかに記載するものかと思うが、報告する場においては、すべての症例を含める。

C：報告とは区別された学会発表の場合はどうかと伺ったが、学会発表に関してもそのような報告になると、臨床試験としての信頼性はどうかと担保されるのか。

D：そういったものも含めた上での治療を評価するという形になっている。

C：治療成績がどうだということを見るのであれば理解できる。

D：C委員がおっしゃるのは、要は綺麗な形での報告ということだと思う。ただ、この治療で、このスケジュールで、このやり方で進めた場合の評価というかたちになる。C委員のおっしゃる、あらゆる基準を満たした条件というのは、それはそれで出せるが、まだPhase Iの段階なので、まだそこまでは持っていけない状況である。あくまで、一般的なスケジュールのもとで、含まれてくる逸脱なども加味した上でこの治療はどうでしょうという形になる。この条件でこうやった場合はどうかという純粹なところは、それが求められた場合にそのような評価をすることになる。

C：そうすると、Phase Iといえど、色んなものを入れられることを認めたら、どう科学性を担保することになるのか。

D：すべてが完全な基準のもとに臨床試験がなされている場合、それはそれでいいが、ちょっと変なものも入ってきた状況も含めて評価するということになっている。C委員のおっしゃる本当の科学的な部分、例えば白血球が幾つ以上でというのを全部そろえてやるのは、それも科学的であるが、一番最初の条件で、そうではないものを前提にしている。

B：この試験の解析対象集団、解析をITTでやるというのは計画書のどこに書いてあるか。全体の87ページに解析対象集団と書いてあるので、申請者にはここを説明していただきたい。

A：解析対象集団は基本的にはITT解析で、全登録例というのが基本となっている。最大の解析対象集団というのが、登録後の不適合を除外した集団となっている。その他に関してはプラスアルファの解析となるが、安全性のみを解析する対象や、試験実施の適合例が対象になっているものがある。重大な逸脱があった場合は適合例からは除外されるが、全登録例というのがメインの解析対象である。

B：メインは最大の解析対象集団ではないのか。

A：それもメインである。全登録例と最大の解析対象集団がメインになる。

B：プロトコールにはこのように規定されているが、いかがか。

C：今のように、プロトコールでは4種類の集団を調査対象としていて、最大の解析対象集団には不適合を含んでいる、だから含めて発表すると、そのように説明いただければ、科学性の担保に関して問題にならないと理解できた。A先生、プロトコールに示されている解析対象集団の何番目がここで登録されているものであると、そういう報告をいただいたということによろしいか。

A：はい。

C：念のため、それを explicit におっしゃっていただきたい。つまり、対象となる解析集団はどれであるかということ、プロトコールの4つの中からおっしゃるようお願いしたい。

A：登録時に適格性を満たしていれば2番目の最大の解析対象集団として解析対象になる。

C：私がした質問に対しては、本来これを示して回答すべきであったということで、前言に関しては修正されるという理解でよろしいか。つまり、先ほどの解析対象集団を identify せずに、我々は大体こういうふうに行っていて、臨床試験の報告においても学会発表においても対象集団の identification は特に問題にならないんだという前提の上でのご回答であったが、これは撤回されるということによろしいか。4集団のうちどれが問題になるかということ、明らかにすることなく説明したというのは不適切であったと、そういう理解でよいか。

D：私もC委員のご指摘の意味をわかりかねているところだが、お聞きしてよいか。

C：申請者の説明では、解析対象集団がどれであるかということ、明確にしないままに、こういう風になることになっているんだという一般論を述べられたと思う。それが臨床試験の報告においても学会発表においても同じであると説明されたと理解したが、B委員から指摘していただいた解析対象集団を明らかにした上での説明とは非常に異なったものであったと思うので、前言は撤回されるのが適切かと判断した。

A：今回好中球減少中にコース再会が行われた本対象に関しても、解析対象集団に入ることは間違いない。

C：解析対象集団を明確にするのが先であった。それをせずに一般論を展開したことについては不適切でなかったか。

A：解析対象集団を提示すべきであったと思う。

C：それをなしに進めてしまったことについては撤回して、今、解析対象集団を明らかにした上でのご説明、これをベースとして伺うべきだと、こういう理解でよろしいか。

A：はい。

C：それで整理が付いた。

※説明者退室

B：C委員からのご質問に対して、申請者からは、解析対象集団を示して、そこに含まれるので報告対象とするという回答があり、他に疾病等の報告が5件あった。ま

	<p>た、多くの施設でコース開始日の体重測定が未実施であったためにそこは周知する。そして、コース開始時の好中球数の確認を徹底していくことを確認した。</p> <p>C：B委員の助け舟のおかげでこの説明は救われたと思う。最初に解析対象集団を identify することなく正当化できると主張されたから理解不可能であった。</p> <p>D：FN を起こした症例を除外して解析すると、多分、発表者もそのように思ったのだと思う。</p> <p>C：先生方にとっては当然の前提で、あらためて言うまでもないことなのかもしれないが、専門家ではない人もいるところでは、何を当然としてよいかということについてしっかり考えた上で回答することが求められると思う。解析対象集団の話が抜けているということをB委員が適切に指摘されたから話が綺麗に収まった。その点は医学の専門家と素人の間で当然視されるものの違いで、専門家がそうではない人に説明するときには意識しないといけないことと思う。弁護士などが依頼者に説明する時には、そういうことには非常に気を遣ってなるべくわかりやすい言葉で説明するようにしている。プロトコルを1から10まで読んでおくことはできないので、ポイントとなることを挙げるべきだと思うが、そこで解析対象集団がどれであるかということは当然言うべきだと思っていた。それを挙げていなかったことでこういった混乱を招いたのかなというふうに思う。</p> <p>B：まずはプロトコルに立ち返って判断するということが、これが原則になるので、そこは忘れずにいきたいと思う。審査の結論としては、今回の申請については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>