

令和4年度第11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10月3日（月）15:00から16:25
開催場所	愛知県がんセンター 国際医学交流センター棟1階 視聴覚室（主催場所）のほか、各拠点 Web 会議で中継

(1) 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	乳癌患者を対象としたアミノレブリン酸塩酸塩を用いた手術時における光力学的診断の有 用性と安全性に関する臨床研究（アラグリオ試験）
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 小谷 はるる
新規審査依頼 書の受領年月 日	2022年8月22日（整理番号：R040004）
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> 研究責任医師：愛知県がんセンター 小谷 はるる
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	<b>【凡例】</b> A：説明者 B/D/F：委員イ [内部委員] H/委員イ [外部委員] C/I：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：乳腺科の手術のうち温存手術というものでは、がんからマージンをつけて乳腺を切除し、断端を診断する。診断の際、がんがはみ出していたら再手術等になるが、その判断を術中できたらいというのが最終的な目的である。今回の試験はそのまま前の方の段階の試験となっている。アミノレブリン酸塩酸塩、商品名だとアラグリオというものが泌尿器科領域や脳神経領域では既に保険収載されて使用されている。このアミノレブリン酸塩酸塩を内服すると、正常細胞では代謝が早くすぐに代謝されてしまうが、がんの中には蓄積する。その代謝物に青い色の光を当てると、がんのところが光って可視化できる。今回の試験は、これが乳癌に使えるかどうかを見る最初の段階として設定している。手術開始の2から4時間前に薬を飲んでいただくという設定で手術を行う。今回は温存手術ではなく、乳房切除術という概ね全体を取る手術を受けられる方を対象としている。摘出した標本に割を入れて、光学的・肉眼的に観察していくというデザインになっている。非内服3例も予定しており、まずはこの非内服3例で行い、その後アラグリオを内服していただく10例を行っていく。その理由としては、このアミノレブリン酸塩酸塩が生体内にも広く分布しているために、健康研究では、内服をしていなくても、がん細胞であるというだけで青い光を当てるとごく一部光る症例があったという報告もあるためである。そのあたりを観察する。アラグリオを適用外使用し、また、青色の光を当てる内視鏡の機器も適応外使用をするため、特定臨床研究である。機器は生体の外で使うが、患者さんに侵襲がない非内服3例でその操作性をまずは見て、その後に実際に内服していただく10例に入るという流れになっている。

肉眼的には腫瘍があるのに光っていないところ、光っているところ、肉眼的には腫瘍がないはずなのに、陽性部のところ、陰性部のところとパターンがあるが、それぞれをデルマパンチで採取し、病理の先生にはそれがどのパターンに当たるのかをブラインドの状態で評価していただき、最終的に感度・特異度などを出すという試験デザインになっている。有用性については、この手技が使えるかどうかを見る最初の段階のデザインなので、主要評価項目としてはDORという診断オッズ比を想定している。数式を見ると、特異度と感度が分母分子にあり、これが1以上になれば診断法として使える可能性があるという判断ができる、そういう指標になっている。先行研究は北米の方で30例程度されている。こちらでは診断オッズ比が10程度と言われている。同じような手技だが機械が違うこともあり、今回はどうなるかを見たい。安全性については、泌尿器科や脳神経領域では適応のある薬なので安全性プロファイル自体はわかっている、光線過敏症や肝機能障害、あとは低血圧が、かなり症例数が少ないとはいえ報告があるので、今回の試験でも観察していく予定になっている。評価項目としては感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を評価していく。

対象者については、基本的には、割を入れた後にデルマパンチしてしまうので、病変が小さいとわからなくなってしまう。そのため、病変の拡がりか2センチ以上存在するような症例を対象としている。その他は乳癌と診断されていればOKという感じになっている。除外基準も、血圧が元々すごく低い方とかを除く等で、

特別なところはない。治療の概要は先ほども説明させていただいたとおり、手術開始の日から4時間前に内服していただき、乳房切除術を標準的に施行し、その切除した標本を観察するというものになっている。

B：アミノレブリン酸塩酸塩、商品名アラグリオという、膀胱がん領域や中枢神経系領域では既に承認されている薬を使って、乳がん患者さんのがんの光学的な反応を見る際の feasibility を見るような研究と理解していただいたらよろしいかと思う。

A：それで良い。

C：先ほどご説明の中で、アミノレブリン酸を使わなくても判別できる報告があると伺ったが、我が国で検証などが行われているものか。

A：行われていない。乳腺の先行する研究で何十人かのうち1例だけ光ったが、がんのところがすごく光ったわけではなく、本当に淡く青色の光が観察されたというものである。このアミノレブリン酸塩酸塩はサプリにもなっているようなもので、含有量は全く異なるが、納豆などにも比較的含まれるらしい。北米と日本とでバックグラウンドも違うと思うので、一応観察を先行して3例程度はやって、侵襲のない内服無しの症例で、内服無しでは一般的には光らないという確認と、機器の操作性を確認とをしたい。

C：3例と10例という設定をされたのはパイロット的な意味合いか。

A：そのとおりである。病理の先生と一緒に割を入れていただくなどの労力面もあり、光らない症例をいたずらに増やしても大変なので、それと機器の操作性を確認するというのであれば十分と思っている。

C：これは対象者の患者さんにとって利益は全くない研究と理解してよろしいか。

A：それもそのとおりで、患者さんにとっては協力していただくというかたちになる。

D：研究内容自体は患者さんに対するリスク等も特にない。ただ今後この研究がどう発展していくのかというところで考えるところところがある。まず第1に、光るか光らないかを肉眼で見るということになると思うが、大体何ミリとか、強度とか、そのあたりのいわゆるカットオフのところを今回どのように設定しているか。

A：北米からの報告の機器は今回使う機器とは全く別で、このアラグリオとセットで開発されている途中の機器で報告されている。そちらの機器では光の強さを波長等で記録することができるが、今当院にあるすぐ使える機械では波長などを測定することができないので、こういう部分を切除したと写真で記録を残していくことしか現時点ではできない。

D：内視鏡的な検査や切除術においても、癌部と非癌部で波長の違いから色調の違い等を識別して診断や治療に応用する取り組みが進んでいるようであり、乳腺外科の分野でもこういった形の研究が進むのはいいが、ただ今回は記録をとるだけのことであった。今後、例えば光ると取り残しがないように手術していきたい、あるいは逆に光らなければ縮小手術の方に持っていきたい、そういった感じの第二段階の研究を予定されているのか。

A：予定している。現在 phase III の試験が北米では行われていて、温存手術を行う

時にこの手技を用いた群と用いない群で切除量がどれぐらい違うのか、整容性がどれぐらい違うのか、断端陽性になると再手術になってしまうこともあるのでそのあたりを検討する試験が進行中であるが、日本と北米では温存手術のやり方が全く異なっている。日本では温存でも筋膜を剥がして系統的に切除する一方、北米では、アイスクリームをくり抜くように切除するやり方である。病理の断端評価も異なっているので、北米で phase III が進んでいてもそれをそのまま日本に apply できるかは疑問である。そこで、こちらでも独自にそういった研究を進めていきたい。私たち臨床医は、断端陽性を嫌い、MRI や超音波でこれぐらいかなというがんの辺縁から 1.5 から 2 センチ離して温存手術切除をしている。例えば術中でも標本撮影をするが、確からしさはよくわからないけれども、もしかするとちょっと近いかも知れないというような判断で追加切除をして、患者さんの整容性を損ねているおそれが実はある。それをもっと適正化したいので、術中にわかると良いなという思いがあった。そのためにこの手技は非常に使えるのではないかなと考えて、今回の試験を企画した。

D：最終的に病理との整合性を見る、術中での診断を目指してとのことだが、術中での評価方法が、次の試験を組むときも今の提案通りで良いのかどうかという点はいかがか。それがスタンダードになり得るか、手技として promising であるのかどうかを確認したい。

A：例えば先行研究だとこの断端評価自体が非常に難しく、乳癌の場合はっきりとがんであるもののほかに ADH という過形成のようなものとか、非浸潤がんだったりとか、前がん病変から段々と本当のがんになる間の部分だったり、あとは良性の変化とか、そういったものも淡く光るという報告があった。そのため、先行研究では感度が少し落ちてしまったとする報告がある。ただ、数字だけを論文で見てもよくわからないところもあるので、自分たちでもしっかりと確認をしたいというところがあります。

E：本試験で効果が確かめられたとして、次の段階ではどこまで、どんなことを確かめようと考えているか。

A：次の段階は、温存手術を行う患者さんの断端評価になる。例えば患者さんに内服後に温存手術をし、今回は摘出した側の断端を観察するが、次の段階では患者さん側の断端を観察して、光ってるところがあればそこを追加切除するなりすることになる。

B：用語の確認だが、温存切除というのは、より小さく取るという意味か、それとも取らないという意味か。

A：より小さく取る、という意味である。温存手術自体は今もやっている。今回の試験で診断能力がある程度確認できて、良さそうということであれば温存手術に同じ手技を使いたいということである。次のステップをもし大規模にやれるのであれば、この手技を使う人たちと使わない人たちで分け、使った患者さんたちの断端陰性が確保され、かつ切除する範囲が小さくでき整容性が向上するということが確認できれば一番良い。

B：根治性と整容性の両面において優れているというのを出していきたいということ

か。

A：そのとおりである。この手技を使った方が明らかによくなるという結果が出れば、標準治療として確立することもあると思う。

F：主要評価項目がDORで、この診断オッズ比が1を下回らなければ今回はメットとするということだが、信頼区間は考慮しないのか。

A：今の段階では設定していない。

F：推計値だけ1以上であればよいという基準か。

A：1以上であれば一応箸にも棒にもかからないという手技ではないという判断になる。

F：信頼区間を設定しないということは、オッズ比が1以上であっても真の値は1未満になるかも知れないが、この試験の段階ではポジティブとして考えるという前提か。

B：3例では信頼区間の幅がすごく広くて設定が難しいということか。

A：1症例から検体の数としては6箇所くらい取れるので、そこそこの数は取れるけれども、それが十分かというところになってしまっている。

F：今回はそれよりも、feasibleかどうかを見たいということか。

A：そのとおりである。

G：説明文書の「対象となる患者さんとこの研究の方法」の上の行で、消し忘れと思われる箇所がある。

A：消し忘れなので、消去する。

H：説明文書が2種類あるが、どちらも「この研究の目的及びその意義」の術式の説明で「温存」と記載されているが、今回は切除術ではないか。

A：これもそのとおりである。

B：そうすると、全部切除に修正することになるか。

A：全て修正する。当初温存も入れる予定があり、変遷があった中で記載が残ってしまった。記載整備をする。

I：今回はexploratoryな試験と伺っているが、温存できる場所を多くしたいというのと、取りこぼしがないという相反する要求があると思う。今後はどちらをどういう順番で調べていくという段取りか。

A：相反するわけではない。術中に肉眼では判断できないので、今回の手技があればより少なく取れる。例えば、このアラグリオを飲んでいただいて、断端が1ヶ所だけ光っていたとすると、そこだけ追加切除するのはそれほど整容性を損なわない。

I：これまでの手技に比べてかなり少なく取るということはしないのか。

A：確からしさを実感するレベルになれば小さく取ることになる。

I：ではやはり取りこぼしがないかを見た上で、取る量を限界まで少なくしようという段取りになる。

A：そのとおりである。

I：それから、光学装置を術中に使用するということが、簡単に手術室の中に持ってきて光を当てられるような操作性なのか。

A：既に手術室にある。手術室の中にテレビが積まれているような感じで置かれてい

て、それをガラガラと持ってきて、光源をつなげて使う。移動性やすぐに使える感じというのは全然問題はないと思う。ただ、部屋をちょっと暗くして観察しなければいけないので、もし手術室等が他に空いてれば切除等が進行している部屋とは別の部屋で標本だけ観察するなどし、空いてなければ一時的に電気を消して観察することになるかも知れない。

I：光学機器を操作する人は別途さらに1人加わるのか。

A：これもそのとおりである。手術自体の進行が遅れることは全くない。摘出した標本を受け取る医師が手術室外にいて、その医師が病理医の元に検体を運んだりとか、割を入れたりして観察する担当者（医師）を1人作る予定である。

I：将来的には術中に観察するという事なので、手術室の中にそういう専属の人が入ることになるのか。

A：そうではない。その場合は、清潔じゃないと術野は観察できない。今回は術中ではないため機械を滅菌などしていなくても観察できてしまうが、将来的には機械も清潔にして術野に持ってきて、手術野を自分で操作することになる。

I：実際に手術する人と同一の人が対応するのか。

A：機器を持ってきてピッと見るだけなので、簡単にできる。

I：あとは、肉眼で目視することだが、光学的な波長を測るなりした方が目視だけよりも正確かと思うが。

A：おっしゃる通りだが、国内ですぐに使える機器には波長を測る機能自体がない。メーカーにも確認したところ、そういうことはできないとのことなので、今回は写真で残すということしかできない。

I：将来的には改善希望であるということか。

A：当然それが念頭にある。

I：周辺的なことになるが、5-ALAはサプリメントとして有名なもののようなのだが、その機序とがん細胞が光るのはどういう関係にあるのか。

A：サプリで飲むとなぜ体に良いのかは私は全然わからない。正常細胞には代謝酵素があり代謝が早いので5-ALAが蓄積しない。がん細胞には代謝酵素がないので5-ALAが蓄積する。この5-ALAに光を当てると青く光るという仕組みである。

#### ※説明者退室

B：乳腺科からの新たな取り組みとしての研究で、根治性を保ちつつより整容性を高めるための第一歩としての feasibility study という位置付けだと理解した。

I：参考文献に挙げてあるものでこれに関係がある文献が一つしかなくて、他はかなり一般的周辺的なものを適当に挙げている感じがある。外国の文献に対する調査が十分だったか、不安要素がないわけではない。

B：不安が若干あるということか。

I：ちょっと文献が弱いかなと思う。

B：信頼に足る文献があるのかないのかということはまた確認する必要があるのかもしれない。ただ、機器が違うようだが、北米で第III相試験を行っているというこ

となので、臨床試験中ではあるものの、乳腺領域の診療の一つの手段として使われる可能性がある方法だと思う。

I：関係ある文献が9番で、これは第2相試験までの報告しかないので、他のルートでそういった情報を得られたのかと思う。

B：膀胱がん等で実際に保険承認されている薬なので、他癌種等から引用していただいたら良いかと思う。そのあたりがちょっと書かれていないので、既にこの薬剤がこういった使われ方をしている、乳腺でもこういったことを、検討するというような流れがあれば、より説得力が増すのかなと思う。

I：そのことを言い出すと、北米でのやり方と日本ではそもそも温存術のやり方が違うということなので、北米でこうだからということが直ちにエビデンスにならないと思う。これはこの feasibility study の問題ではなく次のステップの問題ではあるが、そういった問題を内在的には抱えているということである。

F：診断オッズ比については、症例数が少ないので、どうしようもない診断方法になるということだけは避けたいというぐらゐの感覚の試験だという前提だと思う。ランダム化比較試験で言えばサバイバルカーブが少しでも上に行っていれば次に進むというようなことを言っていると理解している。

I：しかし feasibility study と言ってしまうと、今おっしゃったことは許されないことになると思う。やりがいがある試験であるということが言えないといけないので、まだその feasibility の段階まで行かず pilot study にすぎないということであれば、あくまでもこれは人体実験なので、無用な検査はやってはいけないわけなので、どちらに転ぶかわからないけどやってみようということは、これは正当化理由としては適切ではないと思う。

B：もちろん根源的にはそういうことになるが、今回のこの研究に関しては通常行っている手術検体を使ってこの検査法をパイロット的な意味合いで見る研究なので、患者さん自身に利益はないが少なくとも不利益もないという理解で良いと思うがいかがか。

I：私もそのように理解したので、F委員の正当化の仕方が必ずしも適切ではなく、むしろB委員がおっしゃったような位置付けで、feasibility study ではなくその前段階の pilot study として位置づけるのが適切かなと思った。

F：私が申し上げたのは、例えばランダム化第II相試験だと必ずしも優劣がつかなくても、例えば生存を endpoint にしている場合には、試験治療群が少しでも上にいってれば第III相試験に進むというようなスクリーニングデザインであったりセレクションデザインであったりがあるので、点推定値が診断オッズ比で1を下回らないというのは、それと大きな違いはないことと理解した。

I：II相III相試験というのは、pilot study も feasibility study も問題なく通っていよいよ本格的な臨床試験に入っているという後の段階の話なので、今の話をこの pilot study のレベルで持ってくるというのは私には理解できない理屈になってしまう。

B：これは例え話として使った議論になっているので本来の議論とずれている気がする。

	<p>F：これが診断の役に立たないわけではないのであれば、現段階では開発を止めないということだと思う。</p> <p>I：要するに II 相 III 相という話ではないということか。</p> <p>F：例えばの話をしていただけて、これは第 II 相試験ではないと思う。</p> <p>I：I 相が安全性を確認するところ、効果等が II 相以降になるわけで、これは feasibility study 以前の pilot study として位置付けるものなので、そもそも安全性があるかどうかという前段階の話になるわけだから、蓋然的に危険ではないだろうということを確認することが必要かと思う。これまでの常識、実績から考えて、危険ではないだろう、それを主張すべきかと思う。</p> <p>F：ただ、申請者を弁護するわけではないが、プロトコル上は診断オッズ比が 1 を下回らないことが primary endpoint になっている。それをどう解釈するかというと、役立たないものではなさそうだというぐらいの感覚になるのかなと思う。</p> <p>I：私自身もその狙い自体は問題ないと考えている。先ほど申請者が、箸にも棒にもかからないということをおっしゃっていて、それはそういうものではないんだということをお願いするのは文脈でよくわかったが、必ずしも適切な表現ではなかったもので、そこを強調されるとさらに誤解が生じてしまうように思う。むしろ、10 以上のことが予想されているという方を強調された方がよろしいかと思った。</p> <p>B：全体的にこの研究の概要は大体ご理解いただけたと思う。次のステップについても具体的な案があるわけではなく結果次第だと思われるが、想定されている研究の方向性もお話しいただいたので、これについても概ね理解できたと思う。その最初のステップとしてのこのパイロット的な研究に関して、ご意見を伺いたい。説明同意文書については誤記等があったので適切に修正していただく。</p> <p>I：この申請自体は問題ないかと思うが、次のステップに行くところグレーゾーンのをどうやって見分けるのかとか、そのあたりが問題になる。</p> <p>B：そこから実際の患者さんに侵襲が入るか入らないかという話になってくるので、そこはもっと厳密にちゃんと評価をしなくてはならないし、プロトコルにも明記されないといけないと思う。</p> <p>I：そういうことで、将来的なところについてももう少し徹底した見込みが必要と思われる。</p> <p>B：それでは、以上のことを議事録にきちんと記録した上で、この研究に関しては、先ほどいただいたご指摘の修正以外では特に異論は無いというご理解でよろしいか。今日の結果に関しては改定したものを承認する形になる。継続審査として、修正したものを委員長判断で審査する。</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>継続審査とする。非投与群説明同意文書 P3 の「研究全体では 13 例」の部分を削除</p>

	し、非投与群・投与群の両方の説明同意文書「3 この研究の目的及びその意義」の説明内で「温存術」と記載されているものを「切除術」に修正した上で再提出すること。なお、当該再提出書類は委員長が審査し、その結果をCRBに報告することとする。
--	--

(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	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 (ロンサーフ (E-BiTS) 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 谷口 浩也
新規審査依頼書の受領年月日	2022年8月25日 (整理番号: R040006)
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> 研究責任医師: 愛知県がんセンター 小谷 はるる
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: 説明者 B/G: 委員イ [内部委員] F/委員イ [外部委員] D: 委員ロ [外部委員] C/E: 委員ハ [外部委員]  ※説明者入室。人定の質問。  A: トリフルリジン・チピラシル、FTD/TPI、商品名ロンサーフに関しては、切除不能

大腸がん並びに胃がんで薬事承認されている治療薬だが、容量が  $35\text{mg}/\text{m}^2$ 、5日間飲んで2日間休み、また5日間飲んで2日間休み、そのあと2週間休みという4週回しのスケジュールが標準的なやり方となっている。ただ、これだと消化器毒性、下痢、倦怠感とそれに伴う発熱性好中球減少の発症の割合が少し課題となっており、それを改善すべく、FTD/TPIを5日間飲んでそのあと9日間休むという2週回しのウィークリーレジメンが、毒性が軽くなるということで流行している。しかし、適切に容量を定められたやり方ではないと認識している。簡単に言えばもっと容量を増やせるのではないかと思っており、今回このような試験を考えた。今回の試験では1コース目に巷でよく使われている標準的な量である  $35\text{mg}/\text{m}^2$  の1日2回、3日飲んで9日休むというやり方を行い、増量基準を満たせば2から4コースまで1コースごとに、つまり2週間おきに5ミリグラムずつ増やしていくというような容量漸増を考えている。5コース目以降に関しては量をそれ以上増やさず4コース目と同じ量で進めていく。続いて目的のところだが、大腸がん患者でこのFTD/TPIの容量を増量する試験の方法において有効性と安全性を単群の第II相試験で探索していくことを目的としている。Primary endpoint は病勢制御割合、Disease control rate を考えている。

この薬はがんがどんどん小さくなるというようなタイプではなく、腫瘍縮小があまり得られない代わりに病勢制御割合が有効性と生存等と関連するというところでこの primary endpoint としている。対象に関しては、切除不能の大腸がんで元気な方、臓器機能に問題がない方ということで、後方治療の方を考えているので、一般的なフッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンの薬が不応または不耐になった患者さんとしている。治療に関してはお伝えしたとおり、ロンサーフを1日2回、5日間飲んで9日間休むというのを1コースと、2週間まわしのレジメンとなっている。ベバシズマブ、アバスチンに関してはこの治療と併用したほうが有効性が高まるということが言われており、今回も2週間に1回の点滴で併用させていただく。実際の容量の増やし方、錠剤数を表に書いているが、この表に従って、2コース目以降大きな毒性がなければ増やしていくということで検討している。増量基準の表のとおり好中球数や血液検査の結果、それから非血液毒性に問題がない場合に増量していく。コース開始や減量基準に関しては一般的なやり方となっている。最後に、予定登録数は36例、5施設共同での試験で、研究期間が2年、登録期間は1年としている。ロンサーフは大鵬薬品工業の薬だが、企業からの資金提供は予定しておらず、研究者主導の試験となっている。以上である。

B：標準的な用法容量がどうだったか。

A：一番標準的なやり方、承認されている方法が5日飲んで2日休み、次の週も5日飲んで2日休み、そのあと2週間丸々休むという4週まわしのレジメンである。巷では1週間飲んで1週間休む、1週間飲んで1週間休むという、今回のと同じ用法が行われている。これも保険的には問題がない形でやられている。

B：保険で切られることはないのか。

A：保険で切られることはない。

B：2週飲んで2週休むところを1週飲んで1週休むので、総容量は変わらない。そこ

に増量をしていくということか。

A：2週回しが、毒性が軽いということで流行っている。そこに増量していく。

B：そうすると、通常の用法容量では増量は認められないのか。

A：適宜増減というようなコメントがはっきりと書かれているものではないので、減量はあっても増量はないというのが、厳しく読めば正しい解釈になると思う。

B：安全性を保ちつつ有効性が高まればいいという、そういう試験治療であるという理解でよいか。

A：そのとおりである。

B：保険診療で大丈夫かという問題もあるが、そこはいかがか。

A：基本的には大丈夫で、切られないと思っている。

C：増量すれば安全性が高まるというところの根拠がちょっとわからなかった。

A：増量すれば有効性が高まる。安全性が高まるということではない。安全性を担保しつつ有効性が高まるということを見たいものである。

C：これまでの通常の使い方に比べて、例えば、生存期間が伸びるとか、患者さんの状態、検査値が落ち着くというような見通しがあるということか。

A：そういうことを期待して、まずは増やせるかどうかを見るための36例での第II相試験になっている。

C：この薬は既にある程度の実績があるということによいか。

A：切除不能大腸がんや胃がんで一般的に使われている薬である。

D：この研究の動機を伺いたい。どういう問題があるからこれを調べてみようということになったのか。

A：少しお話しさせていただいたが、もともとの2週飲み2週休むやり方だと副作用が少し強いということもあって、巷では1週飲んで1週休みというのが何の根拠もないままされているのが実情になっている。それを少し疑問に感じていて、具体的には容量が足りてないんじゃないかと思っている。1週飲んで1週休むやり方だと確かに副作用が軽くなるという実感はあるが、有効性の担保が不十分だと考えているので今回このような研究に至った。

D：最初の動機はこの副作用を何とかしたいということで、現に行われているものについては確かに副作用に関しては対応できたけれども、今度は有効性の方が少し心配なので、より有効なやり方がないかということでこのトライアルが行われると、そういう理解でよろしいか。

A：そのとおりである。

E：説明文書の最後に、この治療中及び治療終了後の6ヶ月間、妊娠についてリスクがあるのでそれは避けて欲しいという細かい記載が入っている。最後のところにこれだけ詳しく書いてあるが、可能であるならば、対象となる条件の「以下の条件にすべて該当しない方」のところにも同様の記載を入れられたらと思う。絶対それを入れて欲しいというよりはご検討いただければという程度のものである。

A：また後で議論いただけたらと思うが、ここでは適格基準のみを単に羅列したにすぎない形になっている。最後に補足という形で長めに伝えている。

はい。

	<p>B：プロトコルの記載はどうか。</p> <p>A：プロトコルでも同じ文言が入っている。除外基準の7番に書いてある文言がそのまま説明文書の該当部分の前半に当たる。</p> <p>B：ご指摘は、ICF、説明文書についてか。</p> <p>E：あくまで説明文書で一般の人が読んだときに、妊娠を希望される方は長い期間を待たなければならないことになるので、ここに説明を入れてもいいのではないかという意見である。</p> <p>B：A先生はどう思われるか。</p> <p>A：一般的な記載にはなっていると思う。</p> <p>B：ここは審議することにする。</p> <p>※説明者退室</p> <p>F：今の話はマイナーな問題なので、今の時点で変える必要はないと思う。</p> <p>B：丁寧に説明するという対応もできるかとは思うがいかがか。</p> <p>E：治療中及び終了後6ヶ月間ということで一番長い方で、治療が10コース分プラス6ヶ月かかるとなると、ずいぶん長い。</p> <p>B：対象の方がそこまで生存が望めるかという点、現実的なことではないのかなと思う。</p> <p>E：かなり年齢が高い方を想定しているということか。</p> <p>B：必ずしも例えば閉経後の方のみということにはならない。G委員、そのあたりはいかがか。現実として、対象になる方が妊娠を希望される、妊娠するということがあるか。</p> <p>G：臨床的にはない。</p> <p>B：臨床的にはないが、一般的な説明として書かざるを得ないというようなものか。</p> <p>G：そう思う。</p> <p>E：一般的にこの書き方で問題がなく、最後の「守っていただきたいこと」のところに詳しい説明が入っているので十分であるということであれば、私は引っかかったけれども、強く修正をとということではない。先生方が想定されるのにこのグループはいないのではないかとこのことで、記載も一般的ということなので、修正は結構である。</p> <p>B：あとは、後方治療なので、実際に試験が終わって報告が上がってきた段階で、この辺りのところが問題になるようなら、改定等も含めて後日委員会として意見をすることにはなるかとは思う。その他の意見が特になければ承認してよろしいか。</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>継続審査とする。非投与群説明同意文書P3の「研究全体では13例」の部分を削除</p>

	し、非投与群・投与群の両方の説明同意文書「3 この研究の目的及びその意義」の説明内で「温存術」と記載されているものを「切除術」に修正した上で再提出すること。なお、当該再提出書類は委員長が審査し、その結果をCRBに報告することとする。
--	--

(3) 変更申請について	
特定臨床研究について、変更申請の提出があったため、審査意見業務を行った。	
研究課題	WJOG15021M：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
変更申請を提出した研究責任(代表)医師等	名古屋大学医学部附属病院 小寺 泰弘
変更申請審査依頼書の受領年月日	2022年9月12日(整理番号：R030008)
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] 水野 伸匡、関戸 好孝、稲葉 吉隆、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 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	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：委員イ [内部委員]  ※説明者、入室。人定の質問。  A：プロトコールの変更があり、解析方法が FoundationOne CDx から Guardant360 TissueNext というもの変わったのでそれに対する修正と、それに伴う検体保管や破棄に関する記載内容を変更している。改訂履歴のところにあるように常任理事会の承認を終えている。研究実施体制の変更は、先ほどの解析の変

	<p>更に伴う修正と所属の変更、使用検体の変更に伴う腫瘍検体解析の変更の記載修正等である。説明文章はプライバシーの保護及び情報の保管と破棄に関する記載をわかりやすくしたのと、Guardant Health 社がアメリカの会社であるということの記載を追記した。また、個人情報保護法の改正に伴う追記もしている。あとは誤記や所属の変更である。同意撤回書は先進医療の方で必要ということで作成した。特定臨床研究としては必須ではないと思うが、今回申請している。試験薬の管理手順書は1度に箱に詰めるバイアル数が8から4に企業の意向の関係で減らしてある。あとは誤記修正と所属変更等である。</p> <p>B：誤記修正、記載整備が大半で、あとは解析方法の変更があったが、どういう影響が想定されるか。</p> <p>A：患者さんの登録がまだされていないので、大きな影響はない。</p> <p>患者さんが登録されていないので、っていうことなんですね。</p> <p>B：そうすると、途中で解釈がややこしくなるということではないと理解してよいか。</p> <p>A：そのとおりである。</p> <p>B：解析の機関の変更はなぜこのようになったのか。</p> <p>A：資金の問題で、予定していたところでの解析が難しくなったためである。獲得している資金の範囲内でできるものに変更したという経緯になる。</p> <p>B：Primary endpointにも影響を及ぼすことはないのか。</p> <p>A：影響はない。</p> <p><b>※説明者退室</b></p> <p>B：大半は記載整備で、少し気になったバイオマーカーの解析機関の変更も、患者さんの登録前であったということで解釈に困ることにはならない。変更の原因は資金面の問題で、研究組織の中でやむを得ないという判断をしたということであった。他になければ承認としたい。</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>