

| | |
|---|---|
| 令和3年度第21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2月28日（月）15:00から15:40 |
| 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) 定期報告について | |
| 特定臨床研究について、定期報告書の提出があったため、審査意見業務を行った。 | |
| 研究課題 | WJOG11018G：オキサリプラチン、フルオロピリミジン、ベバシズマブおよびtrifluridine/tipiracil に不応不耐となった切除不能大腸がんに対するFOLFIRI+ziv-aflibercept 療法の第II相試験 |
| 定期報告書を提出した研究責任（代表）医師等 | 神戸市立医療センター中央市民病院 松本 俊彦 |
| 定期報告書の受領年月日 | 2022年1月13日（整理番号：R011078） |
| 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] 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、鏡山 典子、小倉 祥子 <u>説明者</u> 研究代表医師：神戸市立医療センター中央市民病院 松本 俊彦 |
| 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。 (定期報告の概要) A：報告対象期間は、2020年12月から2021年12月までである。15施設から26症例が登録されている。モニタリング対象は全症例である。 現時点では、閾値である生存期間の中央値はおそらく上回っているということになる。 |

| | |
|-------|---|
| | <p>重大な不適合については、イリノテカンの投与開始量に関するもので、既にCRBに報告して審査していただいている。プロトコール治療は24症例で入力されており、すべて、治療開始後の中止である。22例は無効中止で、1例はプロトコール治療中の死亡、1例はプロトコール治療中の転院である。いずれも、CRBに報告している。</p> <p>安全性評価について、いずれも既知の有害事象であったが、胃静脈瘤破裂についての1件は未知のものであって、こちらもCRBに報告している。</p> <p>Grade3以上の有害事象は6件である。現在プロトコール治療継続中は2例であるが、今後も、引き続き安全性に留意して観察していくように注意喚起していく。</p> <p>既に、登録期間は終了しており、追跡期間終了後は速やかに解析、結果報告予定である。</p> <p>※説明者、退室 (審査の総括) B：定期報告の内容、試験の継続について、疑義などが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) 全会一致で、以下の結論となった。 承認とする。</p> |

| | |
|--|---|
| (2) 疾病等報告について | |
| 特定臨床研究について、疾病等報告書の提出があったため、審査意見業務を行った。 | |
| 研究課題 | WJOG11018G：オキサリプラチン、フルオロピリミジン、ベバシズマブおよびtrifluridine/tipiracil に不応不耐となった切除不能大腸がんに対するFOLFIRI+ziv-aflibercept 療法の第II相試験 |
| 疾病等報告書を提出した研究責任(代表)医師等 | 神戸市立医療センター中央市民病院 松本 俊彦 |
| 疾病等報告書の受領年月日 | 2022年2月14日(整理番号：R011078) |
| 審査意見業務に出席した者の氏名 | <p><u>出席委員(規則第66条第2項第2号)</u></p> <p>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</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、鏡山 典子、小倉 祥子</p> <p><u>説明者</u> 研究代表医師：神戸市立医療センター中央市民病院 松本 俊彦</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 | 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 | <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。 (疾病等報告の概要)</p> <p>A：前回の SAE 報告で CRB から指摘のあった 3 点について追加の報告である。 1 点目の CT 検査画像の再度の検討についてであるが、5/15 の CT では右肺頭側背側に限局する浸潤影を認めるが、5/12 の CT では全く認められない。これ以外の変化は指摘できない、というものであった。 2 点目の現場のひっ迫した状況についての報告であるが、資料に示した通り、急速に呼吸不全が増悪し、意識レベルが低下し、気管内挿管に至ったというものであった。 3 点目のコロナウィルスの検査については、前医で陰性を確認しているが、搬送先でも緊急で検査を行い陰性の確認している。</p> <p>B：5/12 の CT 検査は、定期検査であったか。 A：その通りである。</p> <p>B：5/15 の CT 画像に肺炎像はあったということであるが、急速に呼吸不全に至る原因の特定はできなかった、ということである。 C：5/12 には肺炎が無かったが、5/15 には肺炎が見え始めたということによいか。 B：その通りである。</p> <p>D：1 時間で急変したというのは、どのような原因が考えられるのか。 A：ARDS が原因と結論を出している。ただ、これは可能性の一つである。血栓性の病変があった場合は造影 CT でなければわからないということがあるので、もしかすると、塞栓症等であった可能性もある。ただし、それを裏付けるための心電図については、今回は、モニタ心電図しかなかったため、確証は得られていない。</p> <p>D：肺炎だとして、どのような肺炎が考えられるのか。 A：誤嚥が原因かもしれない。いずれにしても、確定するための検査結果が乏しい状況である。搬送されてすぐ、急速に悪化していったといことで、これ以上の検査は難しいという理解である。</p> |

C：臨床の現場の経験上、今回のようなケースでは、なかなか、血栓等の確証は得にくいと考える。

B：否定はできないが、確証がないということか。

C：その通りである。

D：医療のプラクティスとして、患者さんが亡くなられた後、原因を特定するために、できる検査をしてみるということはあってもよいのではないか。

A：亡くなられた後にCTの撮影や病理解剖をご家族に提案することがある。ご家族の方の了承が得られた場合はそれらを行うことがある。拒否された場合は、行うことはできない。今回、提案をしたかどうかについて、また、ご家族の意思がどうであったかは確認していない。

D：それらの確認をお願いしたい。

※説明者、退室

(議論の概要)

B：Ai（死亡時画像診断）、剖検については、申請者に確認をしていただくということで、それ以外についての対応は妥当であったということでしょうか。

D：基幹病院での治療というのは、単なる治療だけではなく、原因究明、つまり、医学の発展のための研究という側面も背景にあると考える。そのようなことからすると、関係者の権利を損なわない範囲で、なぜこういうことが起こったのかということを追及することが行われても、プラクティスとしては、おかしくないと思うがどうか。

C：Aiをとるかどうか、剖検をお願いするかどうか、いずれにしても、患者さんのご家族の同意が必要である。また、コロナの影響で一時期に剖検ができなかった時期もあった。そういうことも背景としてはあったかもしれない。最終的には、確証が得られず、わからないということはあるので、そこは、推測で、最終的には、関係者の総意のもとで、結論が真に正しいかはわからないとしても、恐らくそうであろう、ということに落ち着かざるを得ない。

D：原因を追及することで、何か研究の解決につながることもあるかもしれないのに、それをそのままにしているように見えて、何か、勿体ないように思える。

C：このような症例では、できる限り、Ai、剖検を行うことをしてみたほうがよい。ただ、行ったとしても、わからないところがあることはある。そのような場合は、推測するしかない。

E：経験上、剖検はかなりハードルが高い。病理医の対応が難しいこともある。

C：Aiでは費用を病院が持たなければならないという点も背景にあるかもしれない。

D：日本のような医療資源の活用の仕方ができる国というのは、世界でも限られている。国際的な医療水準向上の義務の点から、日本の医師にやる気を持ってもらうということは、分業の観点からも必要であると思う。

(審査の総括)

| | |
|-------|---|
| | <p>B：剖検やAiの説明がご遺族に行われたかどうかについて、確認をしていただくということで、継続審査ということでしょうか。なお、次回の審査方法については、資料が提出されたら（副）委員長の方で審査し、その結果をCRBへ報告するということがどうか。また、審査結果通知書への付記としては、試験は医療の発展を目指すものであることから、全例できるわけではないが、少なくとも試験に登録されていた患者さんが、確証のある原因がわからない形で不幸な転帰になった場合には、Ai、剖検を提案するという付記したいと思うがどうか。</p> <p>全員：異議なし。</p> |
| 結論・理由 | <p>（結論） 全会一致で、以下の結論となった。 継続審議とする。理由としては、以下を記載することとする。</p> <p>今回、Ai、剖検の説明がご遺族に行われたかどうかについて確認をしていただき、追加での報告をお願いします。なお、次回の審査方法については、当該報告資料を（副）委員長が審査することとし、審査結果を（副）委員長からCRBへ報告を行うこととする。</p> <p>当CRBは、臨床試験は医療の発展を目指すものであることから、試験に登録されていた患者さんが、確証のある原因がわからない形で不幸な転帰になった場合には、Ai、剖検を行うことをご遺族に提案されることを推奨する。</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| （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 | 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 |
| 変更申請を提出した研究責任（代表）医師等 | 愛知県がんセンター 薬物療法部 医長 舛石 俊樹 |
| 変更申請審査依頼書の受領年月日 | 2022年2月16日（整理番号：R021060） |
| 審査意見業務に出席した者の氏名 | <p><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] 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、鏡山 典子、小倉 祥子 <u>説明者</u></p> |

| | |
|------------------|--|
| | 研究事務局：愛知県がんセンター 薬物療法部 医長 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 | <p>【凡例】</p> <p>A：説明者 B、C：委員イ [内部委員] D：委員ロ：[外部委員]</p> <p>※説明者、入室。人定の質問。 (変更申請の概要)</p> <p>A：変更点の1点目は、研究事務局の職名の変更である。2点目は、SPM コホートの登録期間の変更である。コロナの影響等によるものである。3点目は、Her2 陰性胃癌に対する標準治療の変更に関する記載の追加である。内容は、これまでの化学療法についてのニボルマブ上乗せ効果の記載追加である。4点目は、効果安全委員会の先生の異動に伴う変更である。ICFについても、同様に、1次治療の変更、研究期間の変更について記載している。あとは、誤記の訂正である。</p> <p>B：ニボルマブが追加承認されたということで、1次治療における治療の選択肢が増えたということになると思うが、本試験の症例集積に対する影響はどう考えるか。</p> <p>A：影響はある。一般コホートについては、Her2 陰性を確認後、PD-L1 (Programmed cell Death ligand 1) 検査を実施することが望ましいとなり、CPS (combined positive score) 5以上の症例には化学療法+ニボルマブ併用を推奨するとなったので、症例集積は遅くなる。SPM コホートについては直接の影響はないと考える。</p> <p>B：CPS5以上の症例は、何割くらいの患者さんになるのか。</p> <p>A：6割程度である。</p> <p>B：そうなる、一般コホートの半分以上が、脱落する可能性があるということになるか。</p> <p>A：脱落というか、ニボルマブの方を患者さんに強く推奨するということになる。</p> <p>B：コロナの影響はいつ収束するかまだわからない。ニボルマブの影響もある。症例集積を挽回するための方策は、何か考えているか。</p> <p>A：一般コホートの方は、そこを突破できる可能性は低いと考える。オブジーボ（ニボルマブ）の上乗せ効果、他の治療+免疫療法、治験等もあるので、そちらへ取られてしまう。その突破は難しいと見え、登録の延長はしない。これまでにある程度の症例の集積はできているが、これ以上やっても更なる集積は難しいと考えて、今回、研究期間の延長はしなかった。</p> <p>SPM コホートに関しては、コロナの影響で癌が進行した状態で患者さんが受診され</p> |

| | |
|-------|--|
| | <p>ることが多くなるのではないかと考えられる。また、ニボルマブを使うときに必要な条件になっている Her2 陰性の確認には 1~2 週間待つ必要があるが、そこまで進行された患者さんにその期間を待っていただくことは難しい。こういったことから、SPM コホートについては、研究期間を 6 か月延ばすことで 4 例程度の集積は可能だと考えている。</p> <p>※説明者、退室 (審査の総括)</p> <p>B：一般コホートの方は、ニボルマブの承認追加によって、研究期間を延ばしても症例集積ができる見込みはない。SPM コホートの方は、ニボルマブの検査が待てない患者さんが少なからずいらっしゃって、また、有効性、安全性の確認がまだ十分ではないため、研究を続ける意義があるという説明があった。</p> <p>特に異議がなければ、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> |