

令和3年度第17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3年12月20日(月) 15:00から16:30
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) 重大な不適合報告について	
既にJRCTで公表されている特定臨床研究について重大な不適合報告があったため、継続の適否について審査意見業務を行なった。	
研究課題	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
報告書を提出した研究責任医師等/実施医療機関	松本 俊彦/神戸市立医療センター中央市民病院
報告書の受領年月日	2021年9月6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] 関戸 好孝、水野 伸匡、稲葉 吉隆 [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] 鏡山 典子、安藤 明夫、小倉 祥子 <u>欠席者</u> 委員イ:[内部委員] 戸崎 加奈江 <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	<b>【凡例】</b> A:説明者 B:委員イ [内部委員] C:委員ハ [外部委員] D、F:委員ロ [外部委員] E:委員イ [外部委員]  ※説明者、入室。人定の質問。 (報告の概要)

A：前回、試験薬の投与量を誤った重大な不適合の報告をしているが、その追加報告として、前回の報告以降の投与状況を確認したので報告する。10月時点での調査であるが、15施設中10例で本試験用のレジメン登録はされていた。この時点で治療継続中は2例であるが、これらの施設では本試験用のレジメン登録がされており適切な投与量で治療されていることが確認できた。また、あらためて全例について確認をしたところ不適合はなかった。今後の特定臨床研究においては、研究グループから各医療機関に対して当該試験用のレジメン登録を推奨していくことを考えている。

なお、不適合の1例の取り扱いについては研究グループ内で再度検討したが、研究計画書に記載のとおりFASには含めPPSには含めないこととした。

#### (質疑応答の概要)

C：2つの解析対象集団の両方を報告されるということだが、そうすることでデータの矛盾が生じたり不正確な結果となったりすることはないのか。また、PPSには含めないということで研究上やりにくくなるという問題はないか。

A：生物統計家に確認をとったが、両方を記載し報告することに問題はない。また、予定症例数を決める際には2～3例程度の幅を持たせてあるのでこの1例によって統計解析上の問題が出るということもない。

#### ※説明者、退室

##### (審議の概要)

B：C委員から、不適合事例をFASに含めること或いはPPSから除外されることで研究の予定が達成できないことはないのか、という懸念が示されたが、この点はFASとPPSの両方の結果を報告することで最終的には論文の読者・コミュニティーがどのように判断するのか、ということになる。

あまりにも不適合事例が多い場合は、論文投稿のピアレビューの中で、批評を受けることとなる。

D：再発防止についてどうするかについて説明者から報告が無かったように思えるがその点は問題ないか。

E：再発の予防は研究グループとしてレジメンの登録を推奨することという説明であったと理解している。ただ、その推奨をきちんと落ちなくやっていただくためには何らかの仕組みづくりが必要と考えるが、そこを具体的にどうやるかについての報告がなかった点は課題かと思う。

B：今後研究グループとしてレジメン登録を推奨するということが再発防止策として考えられたということである。

D：それで十分な対応と考えるのか。現場でもレジメン登録の重要性は認識されていたにもかかわらず、きちんとチェックがされていなかったのではないか。現場でのミスを防ぐほかの方法は考えられないのか。

B：逆にヒューマンエラーを防ぐために当該試験用のレジメン登録がある。当該試験

	<p>用にレジメン登録がされれば手計算によって投与量を決めるのではなくカルテ情報をもとにした自動計算で投与量が決まることになる。これが医療安全の面からも求められる対応策である。まずは研究グループとしてそこを徹底していくというような認識である。</p> <p>D：今の話は現場でいちいちチェックしなくてもカルテのとおりの治療が行われるので、だから大丈夫ということか。現場でのダブルチェックは不要ということか。</p> <p>B：病院の規定にも拠るかと思うが通常はレジメンに登録された投与量については、例えば、当院であれば薬剤師によるダブルチェックを行っている。そこで疑義が生じれば薬剤師から主治医に問合せをすることになっている。</p> <p>D：そのグッド・プラクティスは今回の案件にサジェストするという事にならないのか。</p> <p>B：今回の試験については、投与中の被験者は既に2名のみになっていて、その2名の施設ではレジメン登録済であったので、対応策としては実施済と理解した。</p> <p>D：ダブルチェックは要求しないということか。</p> <p>B：報告資料に“投与量の確認について、入院導入の場合は主治医、副主治医、病棟薬剤師のトリプルチェックを、外来導入の場合は主治医、外来薬剤師のダブルチェックを行っている”とあるように、各医療機関で実施されている。</p> <p>D：そうすると、今求められていることはレジメンチェックの最初のところが重要になるということか。</p> <p>B：その通りである。</p> <p>D：それに対するダブルチェックはどうなのか。</p> <p>B：例えば、当院ではレジメン委員会での承認を必要としている。</p> <p>D：他の施設ではそれぞれのやり方があるだろうということでそういったやり方を要求はしないということか。</p> <p>B：各医療機関でのその部分の手順の統一ということは現実的には難しい。各医療機関で医療安全上どうすべきかは議論されていると考えるので、そこは各医療機関の裁量になるかと思う。</p> <p>E：実際には参加医療機関によって対応が十分な機関と不十分な機関があると思われるので、レジメン登録を推奨をしたうえで対応が不十分な機関に対しては研究グループが目配りなどの対応が必要かと思う。</p> <p>(報告の総括)</p> <p>B：以下の文言を付記する形で、本件を承認とすることとしたい。</p> <p>※ 今後の特定臨床研究においては、研究グループから各医療機関に対して当該試験用のレジメン登録を推奨していくことを考えているという報告があったが、その通り進めていただくとともに、レジメン登録に不慣れな参加機関に対しては、研究グループが確認をしながら研究を進めるようにしていただきたい。</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) 疾病等報告について	
既にjRCTで公表されている特定臨床研究について疾病等報告があったため、継続の適否について審査意見業務を行なった。	
研究課題	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
報告書を提出した研究責任医師等/実施医療機関	舛石 俊樹/愛知県がんセンター 薬物療法部
報告書の受領年月日	2021年12月1日 (整理番号: R021060)
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] 関戸 好孝、水野 伸匡、稲葉 吉隆 [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] 鏡山 典子、安藤 明夫、小倉 祥子 欠席者 委員イ: [内部委員] 戸崎 加奈江 説明者 研究代表医師: 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、C、D: 委員イ [内部委員] E、F: 委員ロ [外部委員]  ※説明者、入室。入定の質問。 (疾病等報告の概要) A: 前回の継続審査となったSAEの報告である。1症例で3つのSAEの事象、胸水、敗血症、脳梗塞があった。 1つ目の胸水については、もともと、両側胸膜炎で胸水貯留があるという状態で治療を開始している。その後、胸水の増加ということで入院をされてSAE報告になっている。原因は、原疾患の増悪および低アルブミン血症としている。治療との因果関係は無としている。 2つ目の敗血症については、胸腔ドレーンを留置したことが原因になったということ鑑別としてはあり得たかとは思いますが、入院してから水様便があって、便培養

は行っていないが、血液培養から大腸菌と Klebsiella が陽性であったこと、胸水培養は陰性であって、ほかに感染を示唆するようなことがなかったことから腸管感染が敗血症性ショックの原因であったと考えている。敗血症に関しての試験治療との因果関係は、試験にも用いる医薬品が免疫を落とすという作用があるので因果関係有と判断している。

3つ目の脳梗塞については、頭部CT、MRIの結果を放射線治療の診断医と脳神経内科医と相談をしてMRIの所見と多発の脳梗塞があるということから複合的な要因が考えられるが原疾患の増悪に伴うトルソー症候群が主たる原因と考えた。

その後の経過としては、緩和ケア目的で転院され、その後、原病増悪により亡くなっている。

(質疑応答の概要)

C：腹水はどうなったか。

A：確認できていない。

B：確認であるが、胸水の細胞診はどうであったか。

A：この時点では陰性である。最初の検査での結果は確認していないが、胸水は原疾患によるものと判断している。

B：細胞診は陰性であるが、胸膜播種、がん性胸膜炎は否定できない。それに、原疾患の低アルブミン血症が起こり両方の原因で胸水が増悪したということで試験治療との因果関係はないということか。

A：その通りである。

B：敗血症については、血液培養から大腸菌、Klebsiella が検出されたということで腸管由来と判断することが妥当ということか。

A：下痢という症状と検出された菌、それから、ほかに感染源を示唆する所見がなかったことから腸管由来と考えた。

B：この場合は医薬品との因果関係は有となっている。添付文書に記載されているからか。

A：その通りである。

B：脳梗塞については、再度、研究者側で検討して脳神経内科医の意見も踏まえたうえでトルソー症候群が主要因と判断したということである。前回の報告では不明だったところも含めて再度報告をしていただいた。

D：この研究は状態の悪い方が対象であるか。

A：2つのコホートがあり、一般的な胃癌の方と中でもさらに予後の悪い方の2つのコホートがある。この方は一般的なコホートである。

D：一般的なコホートであるが結局治療開始後2か月程度で亡くなっているということだが、この研究自身は腹水の軽減等の有害事象を軽減させることが目的であると

いう理解でよいか。

A：有害事象を軽減というよりも、胃癌としての症状緩和、加えて、生存期間の延長が目的である。

D：しかたがない面があるかとは思いますが治療開始後2か月で亡くなったという点が釈然としない感じがする。その点はどのように思われるか。

A：試験治療と関連する有害事象が重篤になって早期に亡くなったということであれば問題だと思うが、もともと、予後が平均的には13か月という中でこういう症例も含めての13か月である。より強力な治療で、より早期の段階で胃癌を制御しようという治療にもかかわらず亡くなられた。ということは、標準治療であればより強度が落ちてしまうので標準治療であれば制御ができたという可能性は、より低くなるという理解が一般的な理解になると思われる。そういった観点からこの方については、より強力な治療であったけれども早期に亡くなられたということでそのような胃癌であったと考える。

B：逆にこういう方がいるので、より強力なレジメンの開発が必要であるという理解でよいか。

A：その通りである。

B：転帰としては早いと思うが、実際にはこういう方がいるということも事実だという説明であった。

B：もう一度確認であるが、この方の適格性には問題がなかったということでしょうか。

A：もちろん、その通りである。

#### ※説明者、退室

(審議の概要)

D：今回は第I相試験ということだが、その目的がそういった強力な治療を開発することという理解でよいか。

B：この治療法は海外では既に開発されているが国内ではまだ広まっていないので、そこが研究の経緯だったということと思う。

C：経過としては進行が早かったのだと理解している。

B：回復の過程で次の事象が起こってくると、基礎体力が落ちている状況であるので持ちこたえることが難しかったと理解した。

D：敗血症は有害事象であったがそれ以外は有害事象ではないということか。

B：他の2つは有害事象には違いないが試験治療との因果関係はない、ということだった。因果関係の有無はどちらかに判断していかなければならないもので最終的には現場の判断になると思う。

E：胸水のところは原疾患が悪くなったことが原因と思う。敗血症から脳梗塞は一連かと思う。脳梗塞の原因としては直接薬剤ではないかもしれないが、それをきたした敗血症とは一連かもしれない。

B：因果関係の有無で言えば、薬剤の因果関係はないといえる。

D：適格基準で、よく、〇か月以上の生存が予測されること、という記載をすることがある。

B：ラストラインでの治療開発ではそういう記述をすることはある。しかし、現実的には、それ以前に不幸な転帰となることは少なからずある。

D：今回の適格基準にはそのような記述はないようだ。

B：今回はファーストラインの治療開発なので、そのような記載はない。今回はMSTは13か月という報告があったので期待する生存は約1年ということになる。両側胸水があって、どれくらいのスピードで進行するかはなかなか読めないというのが、現実かと思う。一方で両側胸水があるということは、かなり advanced ということも事実である。それに対するより強力な治療開発が必要ということだと思う。

F：このような3種の有害事象が続いて発症することはまああることなのか。

B：敗血症は感染症であるがしばしば起こる。今回用いられた薬剤であれば、腸管粘膜損傷等も起こりえるので起こってもおかしくない事象かと思われる。その前に胸水貯留で体力を落としていたとすると敗血症は回復したがこの時点でかなり基礎体力を落としていたということが現場で臨床に携わるものとしては容易に考えられる。その状態で脳梗塞を発症したので、なかなか対応できる手立てが限られてきてしまったのだろうと考える。

F：しばしばみられる事象か或いは稀な事象か。

C：しばしばではないが、稀でもないといえる。

B：起こりえることとして、これだけ続けてくると対応はするが厳しい。

F：多少とも進行を抑えようとするための治療だが、上手くいっていないという事例になるのか。

B：この1例をもってはそうかもしれないが、こういう症例が試験では起こり得るものと考えて。median13か月というのは非常に短い生存の方からその2倍以上の生存を得られる方もいらっしゃるので、数か月というのはmajorityではないにしろ起こりえるだろうと思われる。

D：繰り返しになるが、海外では既にこの治療法が標準で行われているということでもよかったか。

B：そういう理解でよいと思う。

D：もともとPS0、1の方なので、その方が急な転帰をたどったということはどう理解すればよいか。

B：そこはあらかじめ予測することはできない。臨床の現場では普通に元気だった患者さんが急な転帰をたどることもある。

C：大腸癌より胃癌の患者さんの方がそういうことは多い。

E：この試験が強すぎてダメージが強すぎるということがなければいいのであるが、この試験に参加している他の患者さんには特に問題が出ていないということでもよかったか。かつての経験で強い薬剤を用いたプロトコールで問題があったケースがあ

	<p>るので確認をさせていただく。</p> <p>※説明者、再入室</p> <p>B：この症例では、もともとMSTが13か月の状況で、2か月で急激に悪くなり亡くなられたが他の症例ではそこまで懸念される症例はなかったか。</p> <p>A：すべての症例を把握しているわけではないが、この症例は短い症例であったと考える。もちろん、試験治療が継続できている症例もたくさんある。このような短い症例がすごく多発しているということはない。</p> <p>※説明者、退室 (報告の総括)</p> <p>B：他は、試験治療が継続できている例も出てきているということで、忍容性があるといえる。この1例をもって、この試験を中止する必要があるということやプロトコル改訂をする必要があるということにはならないと思う。今後とも、注意深く試験を実施していただいて何かあればその都度報告をしてもらうことは必要であるが、今回の申請に関しては試験の継続について問題なく、承認ということでいいか。</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>



(3) 変更申請について	
特定臨床研究について、変更審査依頼があったため、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
変更審査依頼書を提出した研究責任医師等／実施医療機関	舩石 俊樹／愛知県がんセンター
変更審査依頼書の受領年月日	2021年12月3日（整理番号：R030008）
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] 関戸 好孝、水野 伸匡、稲葉 吉隆 [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] 鏡山 典子、安藤 明夫、小倉 祥子 <u>欠席者</u> 委員イ：[内部委員] 戸崎 加奈江 <u>説明者</u> 研究責任医師：愛知県がんセンター 舩石 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	<b>【凡例】</b> A：説明者 B：委員イ [内部委員]  ※説明者、入室。人定の質問。  （申請の概要） A：試験薬のネシツムマブは製薬会社から無償提供を受けることになっており、その医薬品の管理に関する手順書を作成した。 この試験は先進医療Bとして実施する予定であるが、あらかじめ当該手順書をC R Bで承認を受けるように先進医療会議から依頼があったので今回の申請をした。 手順書は、「試験薬の概要」、「施設での試験薬の管理方法」、「問題発生時の対応」等から構成されており、試験薬を適切に管理するためのものである。

	<p>(質疑応答の概要)</p> <p>B：この試験の登録は、まだということか。</p> <p>A：その通りである。来年の2月から3月あたりにかけて先進医療会議に諮られる予定になっており、その後の登録開始を予定している。</p> <p>B：あらためて確認するが、先進医療Bにした理由は何か。</p> <p>A：今回は、ネシツムマブが保険外診療となるが、混合診療が行える枠組みは、治験、患者申出療養、あとは、先進医療Bである。</p> <p>治験が望ましいと考えるが、資金面で選択ができなかった。しかし、この治療の開発は必要と考えており、先進医療Bで進めることとした。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(審査の総括)</p> <p>B：試験の枠組みについては、最終的に研究者が選択すべきことである。今回、医薬品の管理に関する手順書を作成し、今後、組み入れを開始したいということであった。</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>