

令和3年度第15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11月22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) 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	舩石 俊樹/愛知県がんセンター 薬物療法部
疾病等報告書の受領年月日	2021年10月6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] 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、C、D:委員イ[内部委員] E:委員イ[外部委員] ※説明者、入室。人定の質問。 (疾病等報告の概要) A:FLOT第I相試験における疾病等報告である。この患者さんは胸水については

ドレナージを行い改善したため、このまま回復するかと思われたがその後発熱があり敗血症となっている。敗血症性ショックがありノルアドレナリンの投与が必要な状況となった。

速やかに改善したがもともと既往として血管障害があった方で、脳梗塞を起こし治療を行った。脳梗塞に関しては薬剤によるものというよりも、がんによるTrousseau 症候群等が疑われる。

現時点では、症状の増悪はなく、転院してリハビリをしている。

B：整理をすると、最初胸水で入院したということである。

A：胸水からは、がん細胞の検出がなかったためがんの増悪が原因ではなく、試験治療の薬剤による影響が疑われる。

(質疑応答の概要)

B：試験治療との因果関係があるということであるか。

A：その通りである。

C：胸水は片方だけか。

A：両側である。

B：ドレーンが入ったのは右か。

A：悪化していた右である。ドレーンを抜去した3日後にサチュレーションの低下、血圧の低下があって、精査の結果、敗血症性ショックと判断された。ノルアドレナリン等の投与が行われた。また、敗血症から3日後に転倒があり、精査したところ、多発性脳梗塞が認められた。原因は、現病の結果と考えられる。

B：敗血症の原因は何か。

A：難しいが、肺炎もしくは胸水からの感染が考えられる。腸管からの感染は考えにくいと思っている。

B：報告書のコメント欄には、「腸管からの感染が考えられる」と記載があることについてはどう考えるか。

A：この点については、発現施設とまだ議論しているところであるが、胸水への感染の方の可能性が高いと考えられる。

B：敗血症の原因の特定には至っていないということか。

A：その通りである。

B：患者さんの回復を第一に考えていただき、その上で、原因の究明と試験治療との因果関係の検討を含め、次報で報告をお願いします。

C：培養結果はどうだったか。

A：現時点では確認できていない。

D：10月4日が最新の情報であるか。

A：現時点での報告ではその通りである。次報は、転院して脳梗塞のリハビリを行っているという内容であるが、現在、詳細を確認しているところである。

D：10月4日が最新で、その後はよくわからないということか。

A：次報は受け取っている。確認はしているが、本日の資料としては、CRBへの提出期限が設けられていることもあり、提出していない。次回のCRBの資料として提出する予定である。

C：次報の確認はしたのか。血液培養、胸水培養の結果はどうであったか。

A：手持ちの資料がないため、この場での回答はできない。

D：続報を今回の資料として提出しなかった理由はあるか。

A：CRBへの提出期限の問題である。

D：出してはダメだということか。

事務局：期限を設けており、期限を超えたものについては、次回のCRBでご報告をいただく運用としている。

D：当日の資料として配布するのは、よくないのか。先生が資料を受け取ったのは、何日前なのか。

A：10月21日で、CRB提出期限は、約1か月半前であるので、期限に間に合っていない。

D：せっかくの手持ちの資料が有効活用されず、審議対象にならないのは不自然である。

A：次報によると、血液培養は陽性であった。胸水培養は記載がない。

B：胸水のGradeはいくつであったか。試験の継続の判断を行うにあたって、Gradeの評価が必要と考える。

A：発現施設に確認をする。

C：プロトコルを見る限り、胸水はGrade3と規定されているようである。

B：Grade3であったということであれば、入院が必要となったため報告対象となったということか。

C：その通りである。

B：この患者さんは、脳梗塞を発症したということだが、もともと、リクシアナは何のために服用していたのか。

A：既往の静脈血栓症のためである。

B：脳梗塞は、Trousseau 症候群が疑われるということであるが、脳静脈血栓症を踏ま

えてのことか。

A：その通りである。

C：今回の事象の最初が腰臀部痛ということであるが、腸腰筋膿瘍があったとか、何かあるか。

A：発現施設でCTをとっているが、特になかったと思われる。

C：感染自体はドレナージしてから起こったのか。感染が前からあって、胸水が増えたのか。もともと肺炎があったのか、なかったのかについてはどうか。

A：胸水が出てから、敗血症もしくは感染になったという認識である。

※説明者、退室

(審議の概要)

B：胸水は、ドセタキセルによる体液貯留が原因と考えられ、プロトコール治療との関係があるということである。留置されたドレーンに感染したようで、その後、敗血症を起こし、続発して、脳梗塞を起こしたということである。

一つ一つは必要な治療であったと考えるが、対応及び、試験の継続について、判断する必要がある。

E：試験の継続は問題ないと考える。次回次報が提出されたら、それは、委員長決裁でよいのではないか。

B：手順としては、どうなっているか。

事務局：一定レベルの超えるものは対面で審査を行い、それ以外は定期報告で報告をしていただくというのが、手順であると認識している。

B：一定レベルというのは、重篤度によって判断するということか。

事務局：重篤後に加えて、疾病が既知や未知かによって判断される。

B：内容を見ていないので、今の時点で、委員長決裁とすることができるかどうか判断できるものではない。そうであるならば、次回のCRBの報告が必要だと考える。

E：了解である。

D：新しい情報がきているのに、次回に回すというのは、手続き上、そういう形になっているのか。

事務局：手続きとしては、期日までに届いたものということで、いったん、締める。

D：それは、このCRB内部の規定ということか。臨床の最新情報のものがあれば、情報共有して議論した方がよほどよい。その後の経過で、血液培養でクレブシエラが陽性だったという情報もわかったことであるし、最新情報を提出しないということは不思議な気がする。

B：いまの指摘も、もっともな指摘と考える。疾病等報告をCRBで審議するにあたって、最終的には試験を継続してよいかどうかということと、被験者に対して過不足のない対応ができていたかという議論が必要である。したがって、最近の情報で

審査の方がフィードバックが速やかにできるといえる。その一方で、報告の整理や確認も必要となることから、審議の前日や前々日の提出では難しいと思う。そのところを、当委員会としてどれくらいが妥当かということは議論があってもいいかと思う。

E：2日前まで、あるいは、3日前までというのを、決めた方がいいのではないかなと思う。

B：なかなか、2日、3日、1週間というのは難しいと思うが、一度、他のCRBの状況を調べていただいて、報告をお願いしたい。

事務局：調査し、報告する。

D：この方の場合のように、不幸にも重篤な有害事象が重なることもあると思うが、主治医側や効果安全委員会の判断というのはあるのか。

C：報告内容についても、もう一つ、釈然としない部分がある。最初の文書では、胃癌による両側胸膜炎、つまり、がん性胸膜炎の胸水貯留があったということだが、途中から、胸水培養や細胞診培養の結果が陰性だったということもあると思うが、ドセタキセルが原因だということになり、そこにドレナージしたら、敗血症になった、ということだが、感染が先ではないかと思う。肺炎か胸膜炎が先であって、菌が先に入ったのではないか、とも考えられる。

B：そのところを、もう少し、次回、詰めて報告していただくことが必要だ。

D：がんを現病として、多発性の疾病が起こる原因、メカニズム、頻度はどうか。

C：頻度は、あまり発生していないと思う。両側に多発性脳梗塞で、Trousseau 症候群というのであるが、どこから血栓がきたのかというのはよくわかっていないと思う。がんが誘発しているとは言われている。

ただ、この方はもともとリクシアナを服用していた方なので、それを Trousseau 症候群ということだけで片づけてしまっているものかと考える。

血栓がある状態でリクシアナを服用していて、ドレナージをするときに、いったんリクシアナを切ったわけである。そこから脳梗塞が出たということだ。

B：その間に、ショックバイタルになって、血流障害があるので、それが、脳梗塞を起こした可能性があるといえるのではないか。

B：試験の継続そのものは、可能だということではいいか。

ただ、胸水の原因については、もう少し考察を加える必要がある。先行する感染がなかったのか。

もう一つ、多発脳梗塞については、Trousseau 症候群だけなのか、或いは、それに先立つ敗血症性ショックなどによる循環動態の不安定な状態でのこと、もともとどういった状態であったかということをもう少し考察してほしいということだ。

D：あと、ご本人の最新の状態についての報告をお願いしたい。

	<p>※説明者、再入室</p> <p>B：現在は、転院し、リハビリをされているということか。</p> <p>A：その通りである。脳梗塞という状態を踏まえ、続報で10月21日に転院となったことが報告されている。また、敗血症は離脱しているが、胸水も途中から増えてきている。胸水貯留については、細胞診が陰性であったことからドセタキセルの影響と判断していたが、抗がん剤治療を中止した後も貯留し続けるということから、がんの増悪であろうという主治医の判断になっている。</p> <p>B：結局、胸水はがんが原因ということか。</p> <p>A：胸水からは細胞診から出ていないので、がんが原因とは確定的には言えない。</p> <p>B：感染の可能性もあるのではないかとということである。そここのところをもう少し、次報で詳細に報告をお願いしたい。</p> <p>C：試験治療は中止ということか。</p> <p>A：実地医療としては中止している。</p> <p>E：痛みのコントロールはしているか。</p> <p>A：痛みが出れば、コントロールをするはずであるが、疼痛管理に関して、正確な記載はない。</p> <p>D：転移先はどこか。</p> <p>A：具体的な病院名の報告はないが、緩和ケアも行っている施設である。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(報告の総括)</p> <p>B：再度確認したが、試験の継続としては問題ないが、不明瞭な部分もあるので、次回、次報で詳細な報告をお願いすることとしたい。</p> <p>(補足)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 事務局は、他のCRBで締切の設定状況について調査し、報告をすること。 ・ 1点、研究計画書に記載されている監査委員については、既に異動した医師名が記載されているので、事務局から申請者に確認して、必要な手続きを行うこと。
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>継続審議とする。</p> <p>次報で、以下の点を踏まえた報告をお願いする。</p> <p>(1) 胸水、敗血症、脳梗塞の原因と試験との因果関係について、再度、検討して報告すること。</p> <p>(2) 患者さんの最新の状態について報告をすること。</p>

(2) 変更申請について	
既にjRCTで公表されている特定臨床研究について、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	高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する mFOLFOX6 療法の第II相試験
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10月15日（整理番号：H301034）
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	【凡例】 A：説明者 B、C：委員イ [内部委員] ※説明者、入室。人定の質問。 (申請の概要) A：本試験は、症例集積が終わり、データ固定も終わっている。事務的な変更についての申請である。 当院の連絡先の変更、他施設の責任医師、分担医師の異動に伴う変更である。これらの変更を、実施体制、説明同意書、研究分担医師リスト等に反映してある。

	<p>(質疑応答の概要)</p> <p>B：既に登録が終わっているということであるが、フォローアップはどうか。</p> <p>A：フォローアップも終わっている。試験治療は行われていない。</p> <p>B：これから新たに、患者さんにイベントが発生するということはない。現在解析中で、結果を待っているという状況である。</p> <p>C：試験の終了予定はいつであるか。</p> <p>A：来年の10月9日である。ただし、当初の登録期間と比べて半年程度はやく、登録期間を終了しているので、前倒しでスケジュールは進んでいる。来年になると、発表もできるようになると理解している。</p> <p>C：そうになると、次回は、終了報告書の提出ということになるか。</p> <p>A：データ公表後のタイミングで、終了報告書を提出することになると思われる。</p> <p>B：現在は、追跡調査中ということであるか。</p> <p>C：追跡調査も完了しており、現在、データ固定されており、解析中である。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(審査の総括)</p> <p>B：予定を半年ほど症例集積がはやく終了して、フォローアップも終了して、現在解析中ということである。解析期間中とのことなので、試験自体は、終了しているわけではないが、被験者対応はないということで、最低限の参加施設の記載整備に係る変更申請ということである。</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>