

令和3年度第13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10月25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	
既にJRCTで公表されている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
定期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
定期報告書の受領年月日	2021年9月17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、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] 鏡山 典子、小倉 祥子 <u>欠席者</u> 委員イ:[内部委員] 水野 伸匡 委員ハ:[外部委員] 安藤 明夫 <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: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：試験開始後、本年9月15日で1年が経過した。この1年間の登録症例は12例である。内訳は、9例は一般的な胃癌患者さん、3例は大量腹水・高度腹水を伴う胃癌患者さんである。

プロトコールの大きな逸脱はない。

SAE報告としては、原発出血、発熱性好中球減少症、大腸穿孔、原発出血疑い、原発穿孔が発生しているが、すべてCRBに報告している。発熱性好中球減少症以外に関しては、原発腫瘍の影響であり、特に薬剤の影響はなしとの判断が、効果安全性委員会とCRBで結論付けられている。発熱性好中球減少症については、薬剤の影響があると考えられるが、G-CSF（Granulocyte Colony Stimulating Factor：顆粒球コロニー形成刺激因子）の投与で速やかに改善し、減量して継続となって、特に大きな問題はないと判断している。

そのほか、不適合は特になく、COIも適切に管理されており、引き続き、試験登録を継続していく計画である。

（質疑応答）

B：予定症例数は36例ということか。

A：36例というのは、dose finding partを含めた値であり、現時点での最大登録人数としては24例を予定している。

B：登録数は順調と考えてよいか。

A：コロナの影響で登録が滞っているため、先日のCRBで施設数を2施設から6施設へ追加するための変更申請を行い、承認されている。

B：合計6施設であれば症例登録は当初計画に追いつくという考えか。

A：その通りである。

B：実施症例数12のうち中止症例数は5例ということか。

A：中止はPD（Progressive Disease：病態進行）による中止ではない。中止症例のうち1例は原発出血で亡くなった方である。その他は、大腸穿孔や原発穿孔で治療を中断して、その後PDになった症例等である。7例が試験を継続している。

B：中止数が多いような気がするがその点はどうか。

A：（本試験が対象としているGeneralコホートの）胃癌の1次治療は、6か月でPDになるのがmedianのPFS（Progression-Free Survival：無増悪生存期間）である。その点を踏まえると、今回の報告期間1年の間で、9例が一般的な胃癌患者さんの症例で、9例のうち中断症例が3例であるが、3例はPFSが短いということはないと考える。高度腹膜パートの方は、3例中2例が治療中断しているが、medianのPFSは3か月程度であるので、非常に予後の悪い集団を対象としている。こういったことを踏まえると、中止症例として5例程度というのはどちらかというところ少ないと考えられる。

C：このような臨床試験や治験において、実際にリクルートするpopulationと実際の

	<p>臨床の際の population は違わない方がいい。違っていると、臨床試験で得られた結果が臨床に応用できない。この点、本試験の場合はかなり特殊であるから、この臨床試験で得られたやり方は、がんセンターのような場所では応用ができるというように考えているか。</p> <p>A：一般的な胃癌患者さんについては、普通の臨床試験・治験に参加するような胃癌患者さんを対象としているので、他の試験と比較して、特にセレクションされているわけではないと考えている。</p> <p>3剤併用療法は、現在、術前療法として世界で開発が行われていて、日本ではいま漸く開発が始まったところである。今後の術前の標準治療は、この療法になっていくと思われる。その安全性を担保するための試験ということでやっている。</p> <p>高度腹水の患者さんは、胃癌患者さんの約1割程度である。special population ではないが、現在の標準治療を行うと、生存期間の median が半年から7か月で非常に悪いということで新しい治療の開発をしようとしている。</p> <p>確かに本試験で用いている薬剤は毒性が若干強いように思われるので、いきなり全施設でこの療法を施行できるとは思っていない。まずは、その前の安全性を確認することを目的として、現在の標準治療が適切に行われていて、またそれらに習熟している6施設で臨床試験を行うこととしている。</p> <p>そして、今後、安全性が確認できれば、対象施設を少し広げ、WJOG 参加施設で第2相試験を行う計画をしている。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(報告の総括)</p> <p>B：試験開始後の1年目の定期報告ということで、12例の患者さんの登録があつて、SAE報告として1例は薬剤との関係が認められたが、他は原疾患の増悪によるものだろうといことで、これまで検討・報告された結果、大きな問題はないようである。また、コロナ禍で症例集積が悪いということで、既に4施設増やして6施設で変更申請が行われて、それらの施設でもリクルートもされるようになるだろうとのことで、特に大きな問題点も感じられなかった。</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>

(2) 新規審査について	
審査依頼があった研究課題 1 件について、特定臨床研究に該当することを確認し、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 (WJOG15021M)
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	小寺 泰弘 / 名古屋大学医学部附属病院
新規審査依頼書の受領年月日	2021 年 9 月 13 日 (整理番号 : R030008)
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] 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] 鏡山 典子、小倉 祥子</p> <p><u>欠席者</u></p> <p>委員イ : [内部委員] 水野 伸匡</p> <p>委員ハ : [外部委員] 安藤 明夫</p> <p><u>説明者</u></p> <p>研究責任医師 : 愛知県がんセンター 舛石 俊樹</p>
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	<p><b>【凡例】</b></p> <p>A : 説明者</p> <p>B、C : 委員イ [内部委員]</p> <p>D : 委員イ [外部委員]</p> <p>E : 委員ロ [外部委員]</p> <p>F : 委員ハ [外部委員]</p> <p>※説明者、入室。人定の質問。</p> <p>(申請の概要)</p> <p>A : EGFR 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんを対象として、ネシツムマブ</p>

(抗 EGFR 抗体薬) を投与するという試験である。EGFR 増幅の定義については、Foundation One CDx、NCC オンコパネル、Guardant360 等で、EGFR 増幅と診断された症例である。抗 EGFR 抗体薬が不能であると大腸がん等でわかっている遺伝子異常については対象外としている。

Primary endpoint は客観的奏功割合、Secondary endpoints は奏功期間等としている。

また、今回、EGFR 増幅陽性の固形がんについて、抗 EGFR 抗体薬の効果が出ているということをしっかり評価するために、治療開始前、治療中、治療終了後の3つの時点で ctDNA を測定して、EGFR の copy number の変化と有効性の相関を確認する。

なお、この試験は、当該抗 EGFR 抗体薬を製造販売する製薬会社等から資金提供を受けて実施され、また、当該薬剤も無償提供を受けて、先進医療 B として実施する。

#### (質疑応答の概要)

B：予定登録数は22例となっていることについて、かなり希少ということか。複数の腫瘍が対象になっているが EGFR 増幅陽性に限定するとそれほど症例数は多くないということか。

A：GI Cancer (消化器癌) では1%から2%弱が EGFR 増幅陽性であるとされており、かなり希少といえる。ただ、遺伝子パネル検査が広く行われるようになったことや ctDNA を測定する検査が保険適用されるようになって、一定の頻度で見つかるものと思われる。また、説明者の臨床経験からも、そういった症例を経験している。

B：EGFR 増幅の症例について、免疫染色ではなく遺伝子パネル検査の症例に限定していることについてはどういう理由があるのか。

A：過去には今回の対象になっている胃腺がんに関して少数例の報告があった。EGFR の増幅がある症例は、EGFR の免疫染色は陽性になることがわかっている。その場合に、EGFR の免疫染色陽性そのものが効果予測になるというよりも、copy number が効果予測になる、ということが、pre-clinical と clinical から少数例だけ出てきている。そういった背景から、今回、amplification、copy number に注目して定義をしている。

B：今回、ネシツムマブを用いる試験であるが、EGFR に対する抗体薬は複数存在するなかで、他の薬剤の方が圧倒的にシェアも高く、また、承認もされている状況のなかで、ネシツムマブに注目した理由は何か。

A：この試験の後、製薬会社等が開発を続ける必要があるのだが、セツキシマブ、パニツムマブといった古い薬剤ではそれが難しい、ということがあり、比較的最近に承認になったネシツムマブに注目した。また、科学的な観点からは、完全ヒト化抗体ということで、セツキシマブにはなくパニツムマブに有する特徴と、一方で、ADC (Antibody-drug conjugate : 抗体薬物複合体) 活性があるということで、パニツム

マブではなくセツキシマブにはあるという両方の長所を備えた薬剤であるということからも、この薬剤で開発をした方がいいのではないかと考える。

B：医薬品添付文書を参照すると、効能・効果は、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌となっているが、それ以外に承認される予定はないのか。

A：ないと思われる。

B：海外でも承認されているのか。

A：日本と同じ適用で承認されている。

D：説明同意文書の「8. 予測される研究参加の利益」のところに、「がんが小さくなる、あるいは大きくなることや、がんにより起こっている様々な症状の緩和、生活の質の改善が期待されています。」との記載があることについて、今回は、第2相試験であって、効果があるかどうかの検証のための試験であるので、ここまで書いてしまって大丈夫かなと思った。

A：理論的な根拠に基づいてこの薬剤を選択しているので、そういったことが期待され、また、だからこそ患者さんも、そういった期待があって参加する、ということだ。標準治療の話をしたうえで、この治療はこういった背景をもとに、こういう試験をやりますと説明する。有効性を保証しているわけではなく、期待されます、という記載になっているため、問題ないと考える。

D：通常、第2相試験でこういう書き方がされていたか、他の試験での書き方をはっきりとは覚えていないが、今回、説明同意文書の最初の部分に第2相試験の説明があって、そこには、効果と安全性を確認する目的で行う試験です、ということが書いてあるので、この部分とその部分を患者さんが、きちんと、結び付けて理解できるかどうか、懸念がある。

C：タイトルは「予測される利益」となっていて、利益として決まっているわけではないので、この記載で問題ないのではないかと。

D：このCRBでの審議で問題ないということであれば、それでよいが、少し気になった。

A：一般論として、説明者が参加している他の第2相試験でも、同様の記載をしている。この試験特有の書き方ではない。

F：説明同意文書の「12. 費用負担について」のところで、ネシツムマブ療法を実施するために必要な人件費・材料費欄が空欄となっているが、この部分は、実際には、どのように患者さんに説明する予定であるか。

A：この部分は、各施設が記載したうえで、ご説明することになっている。

F：具体的には、いくらぐらいになる見込みであるか。

A：まだ、算出はしていないが、患者さんが参加できなくなる程高額になるとは思っていない。

F：高額療養費制度についての記載があったので、数十万単位で掛かるかと思ったが、そこまではいかないという理解でよいか。

A：その通りである。

B：現在、先進医療Bで進めようとしているとのことだが、出口戦略としては、いわゆる保険承認を目的としていると理解してよいか。

A：最終的には、その通りである。この試験では、承認申請を目指すわけではなく、がん種、EGFRの copy number もしくは遺伝子異常の co-alteration（共存する遺伝子変異）で、より効果のありそうな対象の領域を見つけることである。そして、それをもとに、治験を行う流れになると思われる。

C：先進医療Bということで、薬剤費以外は、全部実費ではないか。そうすると高額療養費制度の適用になるくらいの額になるのではないか。

A：そうではなく、薬を投与するために必要な物品と人件費は自費となるが、それ以外は、保険診療である。CTとか、そういったところは、保険診療である。保険診療と一緒にできるというのが、先進医療Bである。

B：予定症例は、5つの臓器で22例ということだが、これで本当に見つかるのか。

A：今回のような対象では大規模で症例を集めることは難しい。これくらいの人数で、あたりをつけることは一般的なことであって、これが凄く少ないというわけではない。

E：外国では同じ試験が進行中か、あるいは、終了していて、臨床で使われているのか、どちらか。

A：海外では、日本と同じ適用で承認されている。

E：希少なものに関しては、統計学的な操作に関して、一般的な臨床試験よりも緩和した基準をつかうというプラクティスがあるのか。

A：特に緩和されるということはない。ポジティブかネガティブかはもちろん大切であるが、対象が少ない患者さんのなかで、より効くような症例を見つけ出すということに関しては、統計学的な設定を超えてくるかと思われる。

E：説明文書であるが、ふりがなの付け方あるいは、語句の注記の付け方の規則性についてはどうになっているか。やや恣意的な気がするが。

A：患者さんが理解しにくいと思われるような専門用語に付けている。

B：ネシツムマブは、用法・用量は現在承認されているものと同じか。

A：同じである。

※説明者、退室

(報告の総括)

B：遺伝子パネル検査でEGFR増幅陽性という希少癌の患者さんを対象とした臨床試験

	<p>である。大きな問題はないように感じた。</p> <p>これまでの議論では、説明同意書文書の「研究参加の利益」の部分の記述が、少し、患者さんに期待を持たせすぎではないかという意見があった。</p> <p>また、「費用負担」の部分の記述について、少しわかりにくいのではないかという意見があった。</p> <p>D：「研究参加の利益」の部分の記述については、通常、こういう書き方になっているということであったので、そういうことであれば、特に問題はないのかと思った。</p> <p>E：患者さんとしては、希少癌であるだけに、藁をも掴む気持ちでいらっしやる。そういうときに、あまり、気を持たせる表現は、よくないと考える。こういうときこそ、慎重に、“かもしれません”というような表現が、うまく、正確に伝わるようにする必要がある。他の第2相試験で同じような表記をしているからといって、今回も、大丈夫でしょうという理屈は、この、希少癌に対しては、通用しないのかなという気がした。</p> <p>B：表題が“予測される”という記載になっているので、問題はないという意見があったが、ただ、“・・・生活の質の改善が期待されています”という記載は、期待を持たせすぎる表現であるということも納得できる。</p> <p>E：“予測される”という表現も、期待を持たせすぎ、といえる。“予測される”という表現は、まあ、うまくいくのではないか、というふうに聞こえる。</p> <p>B：その部分については、「研究参加の不利益」の部分との対比でそういう記述になっていると思われる。</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>継続審査とする。</p> <p>説明同意文書「8. 予測される研究参加の利益」の「症状の緩和、生活の質の改善が期待されています。」の文言について、この表現では、患者さんが過度な期待を持つ恐れがあるため、そうならないような表現に改めること。</p> <p>変更後の審査は、簡便審査とする。</p>