

令和3年度第9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8月23日（月）15:00から15:45
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) 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	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
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	松本 俊彦/神戸市立医療センター中央市民病院
変更審査依頼書の受領年月日	2021年8月7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 研究を総括する者：愛知県がんセンター 室 圭
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、審査対象研究に参加しているため、審査委員としては審査意見業務には参加していない。
議論の内容	【凡例】 A、A2：説明者 B、C：委員イ [内部委員] D：委員イ [外部委員] E：委員ロ [外部委員] F：委員ハ [外部委員]

※説明者、入室。人定の質問。

(変更申請の概要)

A：変更申請の主な内容は研究計画の変更である。本試験はそもそも、フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチンとベバシズマブ、もしくは、抗EGFR抗体薬を含む1次治療に不応不耐となった切除不能大腸がんに対する TRUSTY 試験の後治療群が主な対象の試験であった。

しかし、当該試験は症例登録中断となり、その後、募集中止となった。募集中止の理由については、今回の変更申請として提出した研究計画書の改訂時点では判明していなかったが、その後、学会で結果が報告され、この試験がネガティブ試験だったということで、2次治療として trifluridine/tipiracil+Bmab 療法を行うことが試験によって否定された。

本試験は、2次治療で trifluridine/tipiracil+Bmab 療法で治療した後の方が主な対象となるので、今後の症例登録が困難となることが予想されることとなった。

そのため、研究グループ内等で検討した結果、統計設定を変更して、本試験を完遂させる方向となった。その検討の結果、今回、予定登録数を再計算して、25例とした。それに伴い、登録期間及び試験期間を半年短くするという事になった。

(質疑応答)

F：募集中止というのは重要な変更であると思うが、前提条件が変更になったにも関わらず、本試験を完遂させるということには、どのような意義があるのか。

A：TRUSTY 試験において、2次治療としての trifluridine/tipiracil+Bmab 療法は否定されたが、1次治療としての有効性を検証する試験が海外や国内において進行中である。今後、1次治療として有効性が認められることが可能性として十分あり得る。そのようなことと、本試験にバイオマーカー研究が付随していることも踏まえ、まずは、完遂させて、一定の結果を出すことが重要であるという結論に至った。

B：この試験に登録された症例における有効性と安全性をしっかりと見ておくことに意義が残っているということでしょうか。

A：その通りである。

E：今回の実施計画としては、1次治療か2次治療かどちらのものとして設計されているのか。2次治療としては否定されたが、1次治療としては可能性があるという説明であったと理解したが。

A：1次治療の方もプロトコル上は参加可能となっている。しかし、まだ、エビデンスは十分揃っていない、1次治療としての有効性を示すための臨床試験が全世界で進行中である。TRUSTY 試験は、2次治療として行っていたが、予定通りの半分くらいの登録で終了してしまった。

E：本試験の完遂が倫理的になぜ問題がないといえるのか。

A：本試験が観察研究に終わってしまうと、患者さんに還元する利益が何もなくなっ

てしまう。当初企画したものよりは、統計的に質が低下することは否めないが、バイオマーカー研究も含めて、次の患者さんへつなげるためには、試験を完遂させて、なんらか、しっかりした結論のもと、結果を検討するほうが意義があると考え

E：今回、リクルートされた被験者の方は、1次治療、2次治療どういう基準となっていたか。

A：今回の適格は、本試験として FOLFIRI+ziv-aflibercept 療法を行う前に、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 が投与されていることである。これらは、1次治療・2次治療を規定していないので、どちらでも参加できるプロトコールになっている。

E：今回、TRUSTY 試験で2次治療が否定されたのであれば、少なくとも、2次治療として参加された被験者の方の試験を続けてはならないということにはならないのか。

A：そうではない。理由は、TRUSTY 試験では、イリノテカンをベースとした治療を行わない治療であり、もともと、TRUSTY 試験で、trifluridine/tipiracil に割り振られた方の後治療としては、FOLFIRI/IRIS+BEV、FOLFIRI+AFL/RAM が標準治療となっているので、本試験を行うことは標準治療のうちの一つの治療を行うことになるからである。

E：そうすると、本試験を完遂したとしても、標準治療を行っているだけあって、新規性のある試験を行っていることにはならないのではないのか。

A：trifluridine/tipiracil が前治療で入った後にイリノテカンを含む治療を行った時のデータはどこにも存在しない。この点、本試験は新規性のある試験である。もともと、trifluridine/tipiracil は3次治療、4次治療以降で行われる治療であって、その後に、イリノテカンをベースにした治療の有効性・安全性を見た研究はまだ行われていない。そういった点から、今回、症例としては少数ではあるが、意義あると考える。

E：今回、50例から25例に半減になっているが、どうして、0例にしなくてよいのか。

A：たまたま、半減であるが、これは、恣意的な値ではなく、統計設定から導き出された値である。

B：本試験は、現在、何例登録されているか。

A：28例である。

B：25例が必要なところで28例登録されていて、28例については試験治療を完遂させる、ということでしょうか。

A：その通りである。

※説明者、退室

B：28例登録されているので、参加された患者さんのデータを無駄にしないという点では、試験を完遂することは止むを得ないことではないかと思う。

E：前治療の試験がネガティブトリアルになったのであれば、本試験も中止すべきと考えるが。

B：既に登録された患者さんがいて、その方たちに、適切に医療が提供されているのであれば、中止することの方が倫理的に問題があると考え。病勢がコントロールできているということがモニタリング等で確認ができていれば、試験そのものを中止する理由にはならないと考える。

E：中止する必要がないという点が理解できない。

C：説明者に、再度、説明を求めてはどうか。

B：そのようにしたい。

※説明者、入室

C：本試験を縮小して完遂するということだが、本試験の前治療の試験がネガティブ試験であったという説明であった。ネガティブ試験が絡んでいる状況で、なぜ、本試験を完遂させなければならないのか。今の段階で、本試験についても中止する必要はないのか。

A2：TRUSTY 試験と本試験は、まず、別物である。デザインも何もかも異なっている。確かに、TRUSTY 試験はネガティブになったのであるが、そこに参加された方たちに後治療として本試験を行うことは、何ら倫理的に問題があるわけではない。前の試験が中止になったから、こちらも中止しなければならないということは全くないが、ただ、前の試験に新しい患者さんは入らないので、リクルートは悪くなることは確実であるため、縮小せざるを得ない。また、先ほど説明があったかと思うが、ネガティブになった試験は2次治療としてのものである。グローバルには、1次治療としての試験も行われている。それは、まだ、ネガティブになっていない。現時点において、できる限りデータとして出しておいた方がよい。

D：このような、複雑な試験のときは、1次治療、2次治療、3次治療の遷移がわかる図を準備することを事務局で検討してほしい。

B：研究計画書「13.3.2 主解析と判断基準」に、“有意水準として片側5%を用いる”との記述があるが、この部分は、今回変更申請で統計設定をやり直しているので修正が必要ではないか。

A：その通り、修正が必要である。

(議論の概括)

B：2次治療としての trifluridine/tipiracil の試験結果を受けて、3次治療としての本試験は今後登録が見込めないので縮小をせざるを得ない。ただ、1次治療としての trifluridine/tipiracil の試験は進行中であるので、少なくとも、本試験にこれまでに登録された方の有効性と安全性のデータをしっかり確認して、次につなげる必要がある。

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>研究計画書「13.3.2. 主解析と判断基準」の「有意水準として5% (片側) を用いる。」の記述を「2.3.3. 登録数設定根拠」の変更内容 (片側 α を5%から15%に変更) に合わせて変更すること。</p> <p>変更後の審査は、簡便審査とする。</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	乳癌術前化学療法後の患者を対象としたハイドロマークとガイディングマーカーシステムを使用した標的腋窩リンパ節切除の安全性と有用性を検討する臨床試験
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	小谷 はるる／愛知県がんセンター 乳腺科部
変更審査依頼書の受領年月日	2021年7月2日（整理番号：R021187）
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] 室 圭、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 説明者 研究代表医師：愛知県がんセンター 小谷 はるる
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	
議論の内容	【凡例】 A：説明者 B、C、D：委員イ [内部委員] ※説明者、入室。人定の質問。 (変更申請の概要) A：本試験は既に当院で始まっているが、新たに1施設を共同研究施設として追加したいという旨の申請である。主たる理由は、登録の促進である。 (質疑応答等) C：新たに施設を追加しようとするに至った具体的な経緯は何か。 A：これまでに当該施設の医師とは、学会等の会議の場において標的腋窩リンパ節切除についての話をすることがあった。そのような場で、当院では、このような試験

	<p>を行うことになったという話をしたところ、参加の意向を示された、というのが経緯である。</p> <p>D：新たな施設は、症例数は何例を予定しているか。</p> <p>A：全体40例のうち10例程度を期待しているが、実際には数例程度に留まる可能性もある。</p> <p>B：現在は何例の登録があるか。</p> <p>A：まだ3例である。これまでに、登録適格例の患者さんであったが同意取得に至らなかった症例が何例かあった。今後は、本試験の意義等をより丁寧に説明することで、登録の促進を図っていきたい。新たに施設を追加することで、より症例集積ができるようになると考えている。また、外科手技が中心の本試験において、施行のしやすさに施設間の差がないか等についても把握することができるようになると考えている。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(議論の概括)</p> <p>B：今回の変更申請は施設の追加ということで、ほぼ、事務的な内容といって良い内容である。特に大きな問題はないかと思うが。</p> <p>(特に異議なし)</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>