

令和3年度第5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6月14日（月）15:00から15:50
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) 変更審査について	
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	高齢者切除不能・再発胃癌に対するS-1単剤療法とS-1/L-OHP併用(SOX)療法のランダム化第II相試験(WJOG8315G)
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	牧山 明資/岐阜大学医学部附属病院 がんセンター
変更審査依頼書の受領年月日	2021年4月19日（整理番号：H301189）
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>欠席者</u> － <u>説明者</u> グループ代表者、研究分担医師：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、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。

	<p>(変更申請の概要)</p> <p>A：変更申請の内容は、すべて事務的な事項であるが、1点目は研究責任医師や研究分担医師の異動に伴う体制変更、2点目は1点目に関連するが、また、年度替わりということもあって、関係するCOI変更、3点目は症例登録がない施設に対する参加辞退の対応、4点目は試験進捗に係る募集中から募集終了への変更、以上4点であるが、いずれも記載整備ということである。</p> <p>B：先月のCRBにおいて定期報告については承認しており、今回は、主に記載整備ということで、一般的な対応である。</p> <p>※説明者、退室</p> <p>(議論の内容)</p> <p>B：既に登録が完了して、フォローアップに入っている。人事異動等で、研究責任医師等の変更があったことから、それに関連する記載整備をしたということである。また、登録のなかった施設については、登録を削除して、事務手続きの負担の軽減を図るということで、臨床研究において一般的に行われていることである。</p>
<p>結論及びその理由</p>	<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、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療法第Ⅱ相試験
疾病等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
疾病等報告書の受領年月日	2021年4月26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>欠席者</u> ー <u>説明者</u> 研究責任医師：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／C：委員イ [内部委員] D：委員ロ ※説明者、入室。人定の質問。 （報告の概要） A：60代の男性で食欲低下の有害事象である。2020年12月に本試験に登録されて化学療法を開始した。2021年1月に軽度の食欲不振が出現した後に悪化し、3月29日に食欲不振がさらに悪化しGrade3と診断され化学療法が中止されて、3月30日に入院して輸液を開始した。3月31日に内視鏡検査で十二指腸潰瘍を指摘され、食欲不振の原因の一つと考えられた。その後、経口摂取を再開し、

口内炎も改善し、食事摂取可能となった。

その後、胃静脈瘤破裂が起きて、内視鏡止血が行われた後、BRTOを受けたが、その後は再出血も認めず、食欲不振の再燃も認めず、軽快して、退院された。

因果関係については、食欲低下に関しては、おそらく化学療法の影響で、急速に悪化したことについては、化学療法に伴う粘膜障害からの十二指腸潰瘍(ADML)が原因の一つであろうと考えられることから、probableとしている。また、胃静脈瘤破裂に関しては、本薬剤の投与前にオキサリプラチンの投与がされており、投与後にオキサリプラチンの副作用として特有である脾機能の亢進症、脾臓の拡大を認めており、そこから、来るもので本薬剤との関連ははっきりしないと考えている。

以上を踏まえ、今回の有害事象報告については食欲不振で報告をしている。

(有害事象名の併記または報告の分割について)

B：有害事象名として食欲不振とだけ記載されているが、全体の経過を踏まえると胃静脈瘤破裂についても併記をしたほうが良いのではないかと。

C：胃静脈瘤破裂ということで同じGrade3ではあるが、内視鏡検査時点での食欲不振のGradeは何であったか。

A：4月8日の内視鏡検査時点では、食欲不振に関してもう全粥を摂取して補液を終了していたことからGrade1程度と考えられる。

C：そうすると、4月8日に胃静脈瘤破裂で内視鏡止血を行ったということ食欲不振でまとめるよりは、新たな事象の発生と捉えて有害事象名を併記したほうが、報告としてよりわかりやすくなると思われる。

A：了解した。有害事象名の併記について、本報告書とは別の報告書で報告をした方がいいのか、あるいは、報告書としては一つで、併記をした方がいいのか。

C：取り決めはあるか。

事務局：特に取り決めはないと思われる。

C：特に取り決めがないということであれば、面倒かもしれないが、よりわかりやすくという方向で、別の報告としたほうがよい。

A：了解した。そういうことであれば、この報告では、食欲不振で完結させて、その次の番号の報告として、同じ患者さんで、もう一度、胃静脈瘤破裂を報告する方向で検討する。

(有害事象発生後の試験治療について)

C：この被験者について、試験治療は今はどうなっているか。

A：試験治療は中止となっている。被験者は回復したが、別治療に移られている。

C：中止の判断も妥当と思われる。

D：別治療は何か。

A：施設からは、化学療法のレジメンを変更したと聞いているので、薬剤を変えて治療をしていると思われるが、別途、確認をさせていただく。

C：胃静脈瘤破裂を別事象として報告していただく時に、そのあたりの経過についても追記をお願いします。

	<p>A：了解した。</p> <p>※説明者、退室。</p> <p>C：まず食欲不振で入院されて、急性十二指腸粘膜病変、十二指腸潰瘍があった事象で、そちらについては軽快をして、その後、もともとあった、胃静脈瘤の破裂が生じて、入院期間が延長としたということである。</p> <p>いったん、事象は回復したところで、別事象が発生した。有害事象名についてはまとめないほうがいいのではないかという指摘があり、その方が、整理ができて、結果が見やすいということで、そのように対応していただく。</p> <p>申請者からの説明について、医学的な対応については、妥当だろうと判断をしている。</p>
<p>結論及びその理由</p>	<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>(理由)</p> <p>以下の2点について対応することを求める。</p> <p>(1) 報告書としては「食欲不振」と「胃静脈瘤破裂」のそれぞれを別の報告書として記載すること。</p> <p>(2) 試験治療終了後に移行した別治療の内容について追記をすること。</p>

(3) 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、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
重大な不適合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
定期報告書の受領年月日	2021年5月18日（整理番号：H301189）
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] 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 欠席者 説明者 研究責任医師：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／C：委員イ [内部委員] E／F：委員ロ D／G：委員ハ ※説明者、入室。人定の質問。 （報告の概要） A：FOLFIRI+ziv-aflibercept 療法のイリノテカンの投与開始量について、プロトコール上 150mg/m ² であったところを 180mg/m ² の投与量で6コース目まで投与を行っていた。6コース目の経過中に下痢、疲労、食欲不振があり、投与量の減量を行った際に主治医の確認により投与量の間違いが判明した。180 mg/m ² は海外の第3相試験

及び国内第2相試験においては安全性が確認されている投与量ではあるものの、本試験のプロトコル上の投与量からは過量投与となるため、重大な不適合と取り扱い報告するものである。発生機関では本試験に4例登録されているが今回報告する1例だけ投与量の間違があった。

原因であるが、発生施設では、もともと海外の第3相試験及び国内第2相試験のために登録されたイリノテカンの投与開始量 180mg/m²のレジメンを用いて、本試験用に投与するときには 150mg/m²に減量して投与することとしていたが、担当医師の不注意で初回投与時に減量しないで投与してしまい、その後も、電子カルテの複写機能を用いており、誤った値に気が付くことなく投与を継続した。また、外来薬剤師は本試験の詳細を把握していなかったためダブルチェックが機能しなかった。

再発予防策としては、担当医師は細心の注意を払ってプロトコルの遵守をすることはもちろんであるが、発生施設においては本試験用にイリノテカン 150mg/m²のレジメン登録を行った。また、投与量の確認について、研究責任医師、研究分担医師及び薬剤師による複数人による確認を行うこととした。

(他の実施機関における投与量の再確認について)

D：他の実施機関において、180mg/m²のまま投与しているケースはないのか。

A：なかった。本不適合判明後に直ちに全施設に対して投与量の再確認をしているが、そういった症例がなかったことを確認している。

(試験毎のレジメン登録の必要性について)

B：再確認であるが、発生機関では、本試験用のレジメン登録を行わずに通常用いているレジメンを流用していたということか。

A：その通りである。本試験としてレジメン登録をせずに、実臨床でも当該療法は使うレジメンで 180mg/m²で始められる患者さんもおられるので、それをもとに、登録して減量可能な設定にしていたと聞いている。

B：ヒューマンエラーを防ぐためにも、運用によって減量するのではなく、レジメン登録が必要であったと研究者側では考えているということでしょうか。

A：その通りである。説明者が所属する施設では、特定臨床研究はすべて別立てでレジメン登録して管理している。そうすることで、薬剤師等も量の管理ができるようになっており、投与量の誤りを防ぐことができると考えている。そうやってる施設が多いというように聞いている。この試験ではこのレジメンというようにそれぞれに登録しておくことが一番確実で、また、施設内の情報共有としても、そのレジメン登録をすればその試験に入っているということもわかるので一番確実な管理方法であると考えている。

B：その通りだと思う。特定臨床研究の場合は、用法・用量が違うことも特定臨床研究に該当する理由になる。その場合、通常用いているよりも少ない量で試験治療を設定する今回のような場合、特にやはり注意が必要になってくるので、いま、説明者から説明があったような施設の対応が、一般的かと考える。

A：発生機関では、本試験として4名登録されて、3例は不適合がなく、この症例だ

けが不適合だった。おそらくヒューマンエラーであって、レジメン登録をしておけば防ぐことができた可能性があるので、今後は、特定臨床研究する上では本試験だけではなく、他の研究も含めてやはり、個人的にはレジメン登録をしていくべきであると考えている。

(全施設における本試験用のレジメン登録状況について)

B：全施設に対して過量投与がなかったかということの問い合わせをしているということで、必要な対応を迅速にいただいているが、全施設がレジメン登録しているわけではないということか。

A：その点は確認できていない。

B：今回の審査結果通知時には、その点の再確認と、このレジメン登録を推奨させていただく必要があると考える。レジメン登録は施設での負担が増えるのは事実であるが、被験者のリスク軽減・医療安全上は、通常、推奨されるべきものとする。

E：発生施設の状況として、レジメン登録のシステムがあったが研究者が使わなかったのか、そもそも、そういうのはないのか、どちらなのか。

A：通常のレジメン登録はあって、各研究者が、その試験に登録した人だけを減らしているという運用であった。したがって、今回それが抜けてしまって180mg/m²が出たということで、今回の件を元に新規にレジメンを作成し、対応いただくということになっていると認識している。

E：試験によって投与量が若干異なってくるというような事例はたくさんあると思うが、今回のこの試験だけが手薄な状況であったという理解でよいか。

A：今回のような不適合はそれほど頻発するものではない。大概是、研究責任医師や、薬剤師が試験の情報を共有して、不適合の発生を防止できるが、今回に関しては、前述のとおり、担当医師が180mgで通してしまったというところと、外来薬剤師が試験の詳細を把握してなかったのが、この試験に入っても通常の投与量のままでいってしまったということである。そこに関してはやはりレジメンをこの試験用に作ることが、こういう試験でこういう量でやってるということを院内に周知する意味でも、非常に大事なことと考えている。

(不適合となったデータの取り扱いについて)

F：この不適合となったデータの取り扱いであるが、不適合だということなので、せっかくご参加いただいても、この被験者のデータは使えないという理解でよいか。

A：その点に関しては研究グループで議論をしたところであるが、有効性に関して、180mgと150mgで実は差があるというデータが全くないので、そこに関しては非常に、悩ましいところかと考えている。ただ、確かに仰る通りで、有効性に関しては一緒に解析してもいいだろうけれど、supplemental などところで除外したデータも示すべきではないかと議論をしている。

したがって、全体の全登録例の解析としては含めるが、しっかり supplemental などところでこの1例を除外したデータをしっかり示して、それについても言及すべきというふうに、研究グループ内で結論づけたところである。

F：国際学会などで発表するときにはその取扱いでは unacceptable ではないか。投与量を逸脱したものが1例でも含まれていたら、それだけで、もう compromise されてしまうという理解になるのではないか。

A：そのような意見と両方あって、またそちらも、もしこれが不適合であれば除外するのももちろん、ご意見だと思うので、持ち帰ってもう一度議論させていただく。

F：このような大規模な試験においては、国際的に通用する水準で取りまとめていただくというのがやはり社会的責任であると思う。

B：今の指摘に対する別の考えとして ITT(intention to treat analysis)解析をすべきだという意見もある。その場合においては、不適合があった症例については、例えば、ランダム化比較試験におけるランダム化の段階で、A群になるべき被験者がB群になったとしても、そのまま解析するという手法が ITT 解析では用いられる。そこは十分な議論を行ったうえで公表に臨む必要があると考える。

A：本試験においては、解析集団が FAS(full analysis set)になっている。今ご指摘の点も含めて議論をする必要があると考える。

(セカンダリーエンドポイントにおける当該症例の扱いについて)

B：安全性がセカンダリーエンドポイントの一つになっているが、その扱いについてはこの症例はどうするかということは、もう一つ議論になる。

A：今回のプロトコルでは解析対象集団が最大の解析対象集団になっていて、登録例のうち、登録後に適格性基準を満たしてないことが判明し、解析に含めることが不適当であると判断された症例を除いた症例となっている。この被験者が適格性基準を満たしてはいるので FAS には入るが、ご指摘のとおり、除いた解析というものも絶対必要だと思っている。両方解析すべきというように当方でも結論づけている。したがって、有効性、安全性の両方に関して、本症例に関して、やはり、除いた解析ということも必要かと考えている。

※説明者、退室。

B：多くの論点を含む不適合報告であったと思う。まず一番に、やはり被験者のリスク管理が最も大切と考える。この点、研究グループとしては直ちに全施設に過量投与がないかということを確認されたということで、やるべきことをしっかりやっていたらと思う。

(全施設に対するレジメン登録状況の確認・推奨について)

B：一方で、全施設がレジメン登録できているかどうかについては、説明者はレジメン登録が必要だという認識をされているということではあるが、全施設に対する確認は行っていないということであった。この点は、全施設にレジメン登録がされているかどうかの確認と、もし、されていない施設があればレジメン登録をしていただくことを求めていきたいと考える。

C：この問題は、おそらく試験の最初の計画時点で、間違えないようにしないといけ

ないということで、色々と、議論されていたことだと思う。それでも現実には間違いが起きたということで、余程注意しないといけない問題であるとする。

B：レジメンによってイリノテカンの用量が違ってくことは化学療法に従事する者であれば誰もが知っていることではあるが、知ってる人たちでも誤ってしまうので、やはりシステムでロックをかけなければならない。今は、電子カルテで普通にできることなので、それを採用しない理由はない。

F：コスト的にも膨大なものになるわけではないようだ。

B：レジメン登録機能は既に導入されていることと思われるのでコストというよりも手間の問題である。最初に1回設定しておくことの方が、結局は手間が省けると思う。

F：そのような効率性の観点も理由にして推奨するとよい。

B：全施設にレジメン登録の確認をしてもらうこととしたい。

(試験の継続可否について)

B：もう一つ必要な議論はこの試験をこのまま継続してよいか、或いは、一旦全施設のレジメン登録の確認が完了するまで被験者の登録を止めるかどうかである。試験の継続にあたっては、レジメン登録を条件とすべきと思う。厳しい意見とは思いますが、現実に規定量の20%増量で6サイクルまで治療がなされてしまったということは、被験者のリスクということを考えると、やはり無視できないことと思う。

F：試験評価の仕方に関して内部でも議論があるようなので、データ評価をどうするのかについての議論を十分していただくためにも、ポーズを入れるということはある得るのではないか。研究者においてもきちっと議論していただきたいという問題意識がこの委員会にはあったということを研究者に認識していただく必要があると思う。

B：一旦止めて、まず安全性の確認をする。もう一つは、データの取り扱いについて不明瞭な部分があるので、研究グループとしてどうするかということ結論づけて欲しいと思う。ただ、結論づけができない可能性もあるが、議論をしていただいて、報告をして欲しいと思う。レジメンの登録には、おそらく、10日から2週間くらい、さらに、その後確認をして、だいたい1か月くらいの作業になるのではないかと。

G：1か月程度ということであれば、継続ということでもいいと思う。

F：まず2週間取っていただいて、その安全性、レジメン登録と、その間に試験評価データ評価をどうするかということについてきっちりと議論していただいて、どこでも通用する、結論を理由を付して出せる結論を出していただくということであれば、継続ということによろしいかと思う。

B：レジメン登録を必須とするということは、委員会全体の一致した意見であるという認識だ。試験の評価の仕方について、再度、研究グループで議論していただいて、次回報告していただいて、試験を止めはしないけれども、レジメン登録ができたかというような報告も含めて、結果の解釈とレジメン登録が完了したかの報告を、していただいた上で、それが確認できたら承認にする、というような方向で、

	<p>継続審査とすることが妥当であろう。レジメン登録せずに化学療養をやっている施設はないと思うが、すべての試験についてそうしてるかどうかということはまた別かもしれない。ただ本試験においては、通常用いる用量よりも少ない用量で、試験治療が設定されているにもかかわらず、通常の用量で過量投与になったという事実があったので、これに関しては少なくともレジメン登録を強く推奨するっていうことは、本委員会での結論としたい。</p>
<p>結論及びその理由</p>	<p>(結論) 全会一致で、以下の結論となった。 継続審査とする。</p> <p>(理由) 以下の2点について、速やかに対応することを求める。</p> <p>(1) 当委員会としては、全施設で本試験用のレジメン登録をすることを強く推奨する。そのことを踏まえて、全施設のレジメン登録状況を確認し、報告すること。</p> <p>(2) 不適合となったデータの有効性評価及び安全性評価の取り扱いについて、再度検討し、報告すること。</p>