

令和3年度第1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4月12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. 議題	
(1) 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、医療機器を適応外使用する特定臨床研究に該当することを確認し、審査意見業務を行なった。	
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スystem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
実施計画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
実施計画の受領年月日	2021年4月1日(整理番号: R021187)
審査意見業務に出席した者の氏名	<p><u>委員(規則第66条第2項第2号)</u></p> <p>委員イ: [内部委員] 室 圭、関戸 好孝、水野 伸匡、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] 安藤 明夫、鏡山 典子、小倉 祥子</p> <p><u>説明者</u></p> <p>研究責任医師: 小谷 はるる</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	特になし。
議論の内容	<p>【凡例】</p> <p>A: 説明者、B/C/D: 委員イ(内部委員)、 E: 委員イ(外部委員)、F/G: 委員ロ(外部委員)、 H/I/J: 委員ハ(外部委員)</p> <p>※説明者、入室。</p> <p>(申請の概要)</p> <p>A: 乳がんの治療のための腋窩リンパ節廓清手術は、腋に存在するリンパ節をすべて切除することが標準治療になっているが、リンパ浮腫等QOLが低下する合併症が約半数の患者さんに見られる。</p>

そのため海外ではTADという手技を用いることで、がんの完全切除を担保しつつ、不要なリンパ節切除は行わないということが一般的になりつつある。

しかし、日本では、法規制のため、放射性物質を使う当該TADをそのまま利用することはできない。

そこで、手技的な代替案として「ハイドロマーク」と「ガイディングマーカーシステム」を使用するTADの臨床試験を申請した。

今回は、パイロット試験であるので、標準治療どおりの廓清手術もバックアップとして行う。一方で、試験に参加された患者さんには直接のメリットはなく、将来の患者さんのために役に立つ可能性のある臨床試験である。

(前回申請時の指摘事項に対する対応)

B：前回の申請で不承認となった指摘への対応はどうなっているか。

A：前回の指摘に対しては、プロトコル上、大きく2点の改善を図っている。

1点目は、有害事象における中止基準として、ハイドロマークおよびガイディングマーカーと因果関係のあるGrade 3以上の有害事象が5例以上発生した場合という基準を設定した。2点目は、有効性における中止基準について、「TADを施行した症例が10例に達した時点で、TADの成功条件を1例も満たさなかった場合」という基準を設定した。侵襲が少ないといえども、1例も成功しない場合は当該試験を継続しないという、倫理的な問題に配慮した結果である。

(クリップ)

E：外国では放射性物質のクリップを利用することだが、日本では、マークは、X線で透視して見るのか。

A：X線ではなく超音波で見る。

G：日本ではX線ではなく超音波を用いるというのは、日本の医師の技術が優秀であるからか。

A：国内では法規制のため当該放射性物質がこの手技としては使えないため、それに代わる手技として、超音波を使う手技を考案した。

D：最初のマーカーは、リンパ節の中に入れるのか。また、完全に縮小した場合に、マーカーだけが残るのか。

A：その通りである。リンパ節への転移がなくなると、脂肪組織の中に、マーカーが残る。

(患者さんへの侵襲)

E：この研究に参加することで、クリップを留置することが新たな侵襲に該当し、また、その侵襲の度合いは、それほど大きくないと考えてよいか。

A：その通りである。化学療法前の侵襲として、標準治療における生検等に加え、局所麻酔のうえ、腋のリンパにクリップを入れるということになる。

E：1回手技が増えるという理解でよいか。

A：その通りである。

(患者さんの臨床試験への参加)

I：患者さんのがんが告知されてから、臨床試験の参加の話をするまでの期間は、どれくらいの期間があるのか。

A：前医から、がんであるまたは疑いがあると話を聞いている患者さんがほとんどであるが、当院に来院してからの期間としては短い。通常、初診後、その週内には生検を行い、約1週間後に結果をお伝えする時に試験の参加の話をする。

I：患者さんは、がんの治療のことで頭の中がいっぱいになってしまうので、その時点で臨床研究の参加の話があっても、なかなか参加しないのではないか。その状況の中で、30例というのは難しくないか。

A：がんの告知を患者さんが受け入れること、また、抗がん剤治療が始まるということは患者さんにとって相当なご負担となる。しかし、この臨床試験自体については、先ほどご説明したとおり、患者さんへの侵襲という点では、大きくないため、この試験が受け入れられないということは少ないと考えている。

(効果安全委員会の設置)

C：プライマリーエンドポイントの一つに安全性が設定されている。それほど害がある手技ではないということだが、効果安全委員会の設置は必要ないか。

A：効果安全委員会の設置については、侵襲が少ないと予想される場合や、症例数が少ない場合は、必ずしも設置が必要ではないとされている。今回の臨床試験では、それらに該当するため、必要ないと考えている。

B：安全性については、研究者間の協議等で判断可能で、そのために中止基準も今回設定している、という理解でよいか。

A：その通りである。

C：承認された場合、疾病等が発生した場合は当委員会に報告をすることになるが、当委員会としても引き続きしっかりと審査業務を行っていく必要がある。

(サンプルサイズの設定根拠)

C：サンプルサイズの計算は妥当であるか。プロトコールには「TADを施行した症例が10例に達した時点で、TADの成功条件を1例も満たさなかった場合」とある。これは、10例すべて不成功に終わったという意味合いであると思われるが、その場合に、1例成功すれば、ここはクリアできるのであるが、30分の21で、成功率は、70%となる。一方で、仮説では成功率が90%以上であれば、今後臨床応用可能と判断するとなっている。これは、閾値なのか。

B：この質問に関する私の理解は以下の通りである。目安ではあるが、閾値ではないということである。通常、抗がん剤をイメージすると、これ以上の効果がなかったら無効中止になるが、抗がん剤とはちがって、無効だからといって、患者さんに不利益になるかという点、そうではなくて、根治的な標準治療は全員されたうえで、手技として、使えるかどうかという判断のための評価であるので、たとえば、21/30となったら、7割という値を評価して、今後の診療なり研究

のステップとして役立てたいという理解でよいか。

A：その通りである。画像の判断が間違っていたのか、TADの手技が問題であるのか、何が問題であるのか、ある程度件数を実施しなければ、問題点が浮かび上がってこない。仮説では、目安として、90%と記載している。海外でも、成功率は、90%程度とされているため、臨床適応するためには求められるであろう値を設定している。

(中止基準について)

D：この中止基準は必要であるか。

A：念のための中止基準、という位置づけである。

B：補足すると、前回の議論で、中止基準を設置すべきという委員からの意見を踏まえて採用したものとする。

(適用外の範囲、将来の承認)

C：どの部分が未承認か。将来的には、適応を取得することを考えているのか。

A：乳房にクリップを留置することは、適応内であるが、腋のリンパに入れるということは適応外となる。メーカーの方にも承認に向けての動きはある。クリップの方は、近々承認されそうだという動きもあるが、ガイディングマーカーの方は、年単位で後になりそうで、それを待っていては遅いと思う。

※説明者、退室。

※疑義照会を追加で行うため、説明者、入室

(新たな侵襲についての痛み)

F：マークをするときには、痛みを伴うものであるか。

D：マークをする前には局所麻酔の注射をするが、その際には、痛みを伴う。その後の実際のマークをする際には、痛みは伴わない。

B：その痛みは、通常診療と比べて1回分多くなるのか。

A：その通りである。

※説明者、退室。

※疑義照会を追加で行うため、説明者、入室

(説明・同意文書)

J：「説明・同意文書」は全体的には平易でわかりやすい文書になっているが、一部わかりにくい記述があったので確認しておきたい。(1)「挙上」という表現は日常生活では使わないので「手を挙げる」等に修正を検討されたい。(2)スケジュールのところにスクリーニングという表現があるが、医療的には一般的な用語であっても日常生活では用いないため、何を指しているのかがわかるようにするように検討されたい。(3)「有害事象による健康被害が及ぶ可能性」につい

	<p>て、患者さんは具体的な頻度が気になると思うので、数値で示すことができれば「〇%」とか、できなければ、「ごくまれに」等の表記をお願いしたい。(4)</p> <p>「この研究のために集められた試料や情報」の部分の「試料」について、生体を意味するのであろうが、今一つ分かりにくいので、改善を検討されたい。また、「資料や情報」の表記についても、今一つ指し示すものが不明瞭と感じる。</p> <p>(5)「プライバシー保護について」の部分でUMINに関する記述があるが、一般の人は自分の情報がどこに収集されて誰が閲覧することになるのかに強い関心を持っているが、その部分が分かりにくいと思われる。また、UMINに関する部分が2か所に分かれて記述されているが、まとめる等して、わかりやすくすることを検討されたい。以上の改善を図っていただくことで、患者さんが「説明・同意文書」を家に持ち帰って読み返したときに、わかりやすい文書になると思われる。</p> <p>B：一般の立場、患者さんの立場に立った時の貴重な意見である。医療者はこういった視点をしっかりと受け止める必要がある。</p> <p>※説明者、退室。</p> <p>H：前回の懸念事項は、改善されているので今回は問題ない考える。</p> <p>G：今回の臨床研究は、研究の参加者にとっては直接の利点はないが、将来の患者さんのために役に立つ研究であるということを十分に説明する必要があると考える。</p> <p>F：説明の時に、痛みの点とか、患者さんにとってのメリットは、ないという点をしっかりと説明する必要があると考える。</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>継続審査とし、今後、以下に示す必要な文書の修正がされたことを委員長が確認できれば、承認する(いわゆる簡便審査)とする。</p> <p>(理由)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 試験の内容や全体に関しては、特に、反対意見・異論はなかった。 2 前回懸案になった事項に対しては、改善された。 3 「説明・同意文書」の記述については「議論の内容(説明・同意書)」に記載の指摘事項に従い、患者さんにとって一層わかりやすい表記に修正する。 4 患者さん一人一人には直接のメリットはなく、将来の患者さんのために役に立つ可能性のある臨床試験である点について、患者さんの立場にしっかりと立って、インフォームド・コンセントをするよう特に配慮を求める。 5 承認された後は、当委員会に対してなされる各種報告に対して、引き続き、しっかりと審査業務を行う。