

令和2年度第9回 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2年8月24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. 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、医薬品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	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
実施計画を提出した研究責任医師等/実施医療機関	舛石 俊樹/愛知県がんセンター 薬物療法部
実施計画の受領年月日	2020年8月12日（整理番号：R021060）
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] 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</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、石田 好江、鏡山 典子</p> <p><u>説明者</u></p> <p>研究代表医師：舛石俊樹 研究分担医師：緒方 貴次、室 圭</p>
技術専門員の氏名	<p>審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家：〇〇 〇〇</p> <p>生物統計の専門家：〇〇 〇〇</p>
審査意見業務への関与に関する状況	室委員は、審査対象研究の研究分担医師のため、審査意見業務には参加しない。
議論の内容	<p>※説明者、入室。</p> <p><b>【A：説明者】</b> 切除不能胃癌に対するFLOTという治療法の安全性と有効性を確認する第I相試験。</p> <p>General コホートは、切除不能患者を対象とした3+3デザインで、ドセタキセルの用量をレベル0から始め、DLTの発生割合に応じてレベルを下げるなどして推奨用量を決定し、Expansion partで最大15例まで追加する。</p> <p>また、SPM コホートは、高度腹膜転移を有する患者を対象に、3+3デザインを、General コホートで決定した推奨用量から始め、Expansion partでは最大</p>

9例まで追加する。

【B：委イ外】SPMはどの様に定義しているか。

【A：説明者】プロトコルで定義しており、日本の大きな臨床試験グループで過去に行われた、SPMを対象とした試験と同じ内容になっている。

【C：委イ内】適格基準の「胃がんに対する化学療法の投与歴がない」という記載について、周術期の治療は除くという理解で良いか。

【A：説明者】本試験では、早期再発でない限り、周術期や術後の化学療法を許容している。ただし、オキサリプラチンを含む治療は、投与回数次第でアレルギーが出る可能性を懸念し、不適格としている。

【C：委イ内】S-1+ドセタキセルの投与歴がある患者は、登録可能ということか。その場合、ドセタキセルのdose-findingをする第I相試験において、ドセタキセルの毒性が、通常よりも強く出る可能性はないか。

【A：説明者】S-1+ドセタキセルの場合は、ドセタキセルの終了後にS-1が半年程度投与される。更に早期再発していないことを確認するため、ドセタキセルの投与から1年以上空くことになるため、問題ないと考えている。

【D：説明者】蓄積性の毒性が出る可能性はあるが、Grade2以上の末梢神経障害を除外基準としているため、可能性のある患者さんは除外される。

【C：委イ内】1年以上経過しており、且つ、Grade1以下まで回復していれば問題ないというスタンスである旨、理解した。

【E：委イ外】DLT発生時に、ドセタキセルだけを減量する理由は何か。

【A：説明者】一般的にはFOLFOXという治療が行われているが、よりintensiveな治療を行うことで予後を延ばすことを目的として、FOLFOXにドセタキセルを上乗せすることが可能であるか検証する試験であることが理由。

【E：委イ外】減量の度合いについて、安全性に問題はないか。

【A：説明者】約2割の減量なので、一般的な3+3デザインの第I相試験と同程度であるため、問題ないと判断している。

【C：委イ内】患者個人に対しては、ドセタキセル以外の薬剤であっても、プロトコルに記載の減量/中止基準に抵触すれば、減量するという理解で良いか。

【A：説明者】毒性が出れば減量する。試験全体として、DLTに抵触してレベルを下げるのはドセタキセルのみ。

【F：委イ内】通常の胃癌におけるドセタキセルの用量はいくらか。

【A：説明者】レベル0よりも多い60mg。

【F：委イ内】今回は、増やしていくのではなくて、減らしていく試験なのか。

【A：説明者】globalで行われているFLOTの用量が50mgなので、そこを基準にしている。

【G：委ロ外】globalとはどの国を指しているのか。

【A：説明者】 FLOT はドイツで開発された治療ではあるが、今後、全世界で治療又は臨床試験を実施する場合も、この用量で実施することになる。また、NCCN のガイドラインにもこの用量が記載されている。

【G：委口外】 人種等の理由から、日本人は投与量が少なくなると聞いたことがあるが、そのようなことはないのか。

【A：説明者】 ほぼ全ての治療が global で行われているため、日本だけ減量するという事は、基本的にはない。

【H：説明者】 FLOT は欧州、米国及び一部のアジアでもこの用量が採用されているが、日本人の場合は、血液毒性が懸念されるため、今回はそこを確認する試験となっている。

【C：委イ内】 ICF において、本試験の対象となる一次治療の患者さんに対して一般的に使用される抗がん剤が列記されているが、二次治療以降でないで使用できない医薬品も含まれているのではないかと。

【A：説明者】 実臨床下においては、かなり状態が悪い患者さんに対して、臨床試験等で使用される場合がある。

【C：委イ内】 通常を選択肢の 1 つであると誤解される懸念がある。

【D：説明者】 口頭で補足するよう留意する。

【C：委イ内】 ICF の治療方法の欄に記載の「ロイコボリン」という記載は、レボホリナートの誤記ではないか。

【D：説明者】 ご指摘のとおりなので、訂正する。

【C：委イ内】 研究計画書において、登録時に胸部／腹部のレントゲン検査が必要との記載があるが、スタディカレンダーでは「胸部 X 線」しか記載されていない。また、胸腹部の CT が必須のようだが、胸腹部の X 線も必須である理由を説明して欲しい。

【A：説明者】 スタディカレンダーについては、誤記である。

また、胸部 X 線については、呼吸苦等が出た場合に確認するためのベースラインのレントゲンとして必要と考えている。

【C：委イ内】 CT データがあることで X 線の確認を怠ってしまうことがないか確認するために質問した。また、胸部 CT は急時にとれるとは限らないため、X 線もベースラインとして必要というのは理解できるが、本試験でそこまで求めるのか確認したかった。

腹部 X 線については、どうか。

【A：説明者】 必須としたいため、スタディカレンダーを修正する。

【C：委イ内】 ICF にもスケジュール表があるため、留意すること。

【C：委イ内】 統計解析責任者は、生物統計家でなくても良いか。

【A：説明者】 3+3 デザインであり、不要と考えている。

	<p><b>【G：委口外】</b> 本試験では、予後がどの程度延びることを期待しているのか。</p> <p><b>【A：説明者】</b> 一般的には、5-FU とオキサリプラチンの 2 剤が併用され、PFS の中央値は約半年、OS は約 12～13 か月だが、本試験により、PFS の中央値が約 8 か月になることを期待している。また、SPM コホートについては、QOL の向上も期待している。一次治療で腫瘍が縮小すれば、二次治療以降も安全に投与できる可能性があるため、total の予後も 2 か月程度の延長を見込んでいる。</p> <p><b>【G：委口外】</b> 英文課題名の「metastatic gastric cancer」とは、胃癌から転移した癌なのか、それとも、胃へ転移した癌のことなのか。</p> <p><b>【A：説明者】</b> 胃癌から転移したという意味。</p> <p><b>【G：委口外】</b> 「切除不能胃癌」の英訳が、「metastatic gastric cancer」でも問題ないのか。</p> <p><b>【A：説明者】</b> 胃がんでは、metastatic なものは全て切除不能なので、問題ないと考える。</p> <p>※説明者、退室。</p>
結論及びその理由	<p><b>【議長】</b> 胃癌の場合でも global での治療開発が一般的になってきており、FLOT は global で標準治療になっているが、日本は取り残されている状況という構図の中、FLOT に免疫治療を上乗せするような試験計画もあることを考慮すると、FLOT が日本人に安全に使えるか確認できれば、将来の日本人の胃癌患者の選択肢が増えることになる。</p> <p>委員からの質問に対しては適切に回答していたと思うが、いくつか誤記があった。</p> <p>特に問題がないようであれば、結論を『<u>継続審査</u>』とし、臨床研究の実施に重要な影響を与えないものとして、誤記を修正するようコメントを出すこととしても良いか。</p> <p><b>【全員】</b> 異議なし。</p>