

令和元年度第4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	令和元年7月22日(月) 15:10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1階 教育研修室
1. 議題	
(1) 新規審査について	
既にjRCTで公表されている特定臨床研究について、変更申請があったため、審査意見業務を行なった。	
研究課題	HER2陽性の進行・再発乳癌に対するペルツズマブ再投与の有用性を検証する 第Ⅲ相臨床研究－ペルツズマブ再投与試験－
実施計画を提出した研究責任医師等／実施医療機関	山本 豊／熊本大学病院
実施計画の受領年月日	2019年6月10日(整理番号: H301108)
審査意見業務に出席した者の氏名	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、亀島 里美、稲葉 吉隆 [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、石田 好江、鏡山 典子 説明者 研究責任医師: 岩田 広治(研究代表医師不在のため代理で説明)
技術専門員の氏名	変更申請のため、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	特になし
議論の内容	※説明者、入室。  【A:説明者】既に進行している研究の変更申請。 最初の目標は、325例のイベントを確保して、片側有意水準5%、検出率86.5%に設定していた。しかし、治験との競合などの理由により、登録がなかなか進まず、現時点で218例しか集まっていない。資金提供元である中外製薬とも相談した結果、これ以上の投資をして登録期間を延ばすことは難しいとの結論に至った。218例で解析をすれば検出力は71.3%まで落ちるが、臨床医師同士で話し合った結果、やむを得ないと判断した。 それに伴い、OSイベントの80%が観察されるまで観察期間を延長し、それにあわせて研究期間も延長するという内容の変更。

【B：委イ内】検出力を落として得られる結果に対し、どの程度の価値があると考えているか。

【A：説明者】検出力（ $\beta$ ）が下がるので、実際に有意差があるにも拘らず、差がないと判断してしまうリスクがあることは承知している。

【C：委イ内】同じ研究グループ内で、今回のように、目標より少ない症例数で解析することになった例はどれくらいあるか。

【A：説明者】術前補助療法の研究は予定どおりいく場合が多いが、再発治療に関しては半分ぐらいが予定どおりいかない。

【C：委イ内】研究グループとして、今後、改善するために何か対策を打とうとする動きはあるか。

【A：説明者】キックオフミーティングの際に、ある程度の予定数を申告していたにも拘らず、実際に登録された症例数は0という施設に対し、今後はペナルティーを設けるべきという話が出ている。また、スタートアップ時に、各施設に配分していたセッティング費用も、止めようという議論も進んでいる。

【D：委イ内】指針から法へと移行した研究であるにも拘らず、未だ管理者許可が「なし」の施設がある。これらの施設のデータをどのように扱うのか。

【A：説明者】症例登録があつたにも拘らず、終了報告を出してしまっていた施設が2つ、あわせて2症例分ある。これらについては、終了報告時点のデータでカットオフとせざるを得ない。まだ、管理者許可が下りていない施設については、どの様な手続きをすれば良いのか理解できていないところもあるため、引き続きお願いをして、管理者許可が得られるよう努力する。

【E：委ロ外】本試験で得られた結果が、日常臨床においてどの様な手続きを経て、どの様に反映されるのか教えて欲しい。

【A：説明者】本試験は、ペルツズマブ再投与の有効性を検証する試験。既に保険上は適用内となっているが、再投与に関するエビデンスはないため、本試験で有用性の有無を明らかにしたいと考えている。ただし、パワーを落としているため、本当は有用性があるにも関わらず、有用性がないという結果になる可能性がある。

【D：委イ内】大きな差が出れば、再投与の有用性はあると判断され、ガイドライン等に反映され、広く使われるようになるという理解で良いか。

【A：説明者】ご指摘のとおり。逆の結果が出た場合は使われなくなるが、それでも使ってしまう医師も少なからずいると思う。

【E：委ロ外】特定臨床研究になって、厳しい条件でやっているにも関わらず、その結果に強制力がないのは残念に思う。

【F：委ロ外】強制力はないのかもしれないが、ガイドラインの影響力は強い。

【D：委イ内】参考までに、適応外の医薬品を使用する試験の場合であれば、適応拡大になるなど、影響力も大きくなる。

	<p>【E：委ロ外】有用性がないという結論が出た場合、出資元の中外製薬にとってはデメリットしか無いのではないか。</p> <p>【A：説明者】海外では、そもそも再投与が認められていない場合が多いため、ポジティブな結果が出れば、再投与するような方向に働くことから、結果次第では、中外製薬にとってメリットとなる可能性もある試験。</p> <p>【F：委ハ外】愛知県がんセンターでは、普段から再投与しているのか。</p> <p>【A：説明者】基本的にはやっていない。</p> <p>【F：委ハ外】他の施設も同様か。</p> <p>【A：説明者】本試験を開始する前に、現状把握を把握するためのアンケートを実施しているが、500例以上の乳がん患者を診ている施設でありながら、何度も投与しているところもあった。</p> <p>【F：委ハ外】なぜ使ってしまう施設が出るのか。</p> <p>【A：説明者】トラスツズマブにペルツズマブを追加しても、大幅に副作用が増えるわけではないため、そのまま継続してしまう傾向にあると考えられる。</p> <p>※説明者、退室。</p>
結論及びその理由	<p>【議長】何か意見はあるか。</p> <p>【B：委イ内】他の研究グループでも症例数不足が起こることはあり、中止勧告が出る場合もあるが、本試験が継続という結論に至った点は、納得できる範囲と考える。ただし、管理者許可が「なし」の施設がある点は気になる。</p> <p>【D：委イ内】臨床研究法が十分に理解されていない点は問題かもしれない。</p> <p>【E：委ロ外】試験が始まった頃は、特定臨床研究に関する話は無かったのに、後から勝手になったという側面もあるため、やむを得ないのかもしれないが、今後は、研究開始時に、より確実な研究協力体制を築いて欲しいと考える。</p> <p>【B：委イ内】研究グループの姿勢次第だとは思いますが、教育やサポートが行き届いているグループもある。</p> <p>【E：委ロ外】現にできているグループもあるのであれば、なおさらサポートをしっかりとるよう、CRBから申請者に伝えるべきであると考えます。</p> <p>【G：委ロ外】統計的には問題ないのか。研究結果の評価が誤認される可能性があるのではないか。</p> <p>【B：委イ内】ガイドライン作成時には、プロトコルや論文を細かく読み込むので、そのような可能性は低いと考える。また、作成の過程も公開される。</p> <p>【議長】それでは、結論として『承認』として良いか。</p> <p>【全員】異議なし。</p>