

平成 30 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	平成 31 年 1 月 28 日 (月) 16 : 25 から 17 : 10
開催場所	愛知県がんセンター中央病院 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	
審査依頼があった研究課題について、研究運営組織である公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターが、製造販売元であるノバルティスファーマ株式会社及び販売元である中外製薬株式会社からの資金提供を受けて実施するため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	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	岩田 広治／愛知県がんセンター中央病院
実施計画の受領年月日	2018 年 12 月 25 日 (整理番号： H301201)
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、亀島 里美 [外部委員] 齋藤 英彦 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、 欠席者 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 [外部委員] 片岡 純 委員ハ：[外部委員] 石田 好江 説明者 研究代表医師： 岩田 広治
技術専門員の氏名	審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家：立花 弘之、大西 祥代 生物統計の専門家：松尾 恵太郎
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】本試験では、6 か月のホルモン療法後に手術し、術後ホルモン療法を 4 年半実施する。その後は経過観察となるが、最終登録が 2013 年に終了しており、最終登録者の術後ホルモン療法も完了している段階にある。被験者は、術前ホルモン療法の効果により、術後に化学療法を実施する群としない群とに

分けられるが、両群の PFS は未だ open にしていない。ホルモンレセプター陽性の乳がん患者は予後が良いため、今後も長期でイベントの発生を観察する必要があるので、特定臨床研究への移行をお願いしたい。

研究開始時は 100 施設だったが、特定臨床研究への移行に際し同意が得られなかった施設があり、最終的には施設数 89 での申請となっている。

**【B：委イ内】** 今回の申請の際に除外された 11 施設に、現在も増悪が無い被験者は含まれているのか。

**【A：説明者】** 今回の申請に際しては、非生存者若しくは追跡を拒否した被験者しかいない施設、又は、病院がなくなってしまう等の理由により追跡が出来ない施設等を除外している。最終解析時には、今回の申請に際し残存した施設のデータしか使わない。

**【C：委イ内】** 経過を追うべき被験者は、残存施設に含まれているのか。

**【A：説明者】** 全 904 登録のうち、再発イベントは 100 強しか発生していない。除外施設には、イベントが発生するであろう（経過を追うべき）被験者も数例含まれているが、その施設のデータを収集できなくなるため、精査して最終解析するしかないと考えている。

**【D：委ロ外】**（その数例の被験者は）脱落となり、今後は通常の診療を受けるということか。

**【A：説明者】** ご指摘のとおり、情報を収集しないだけで、診療は受ける。

**【E：委ロ外】** 追跡が出来ない施設からデータを移管することはできないのか。

**【A：説明者】** 被験者が残存施設に転院していただけるのであれば可能。なお、治療は完了しているので、年に一度、経過を見るだけの段階。

**【E：委ロ外】** それであれば、データを移管したり、残存施設にしたりすることは出来るのではないか。

**【A：説明者】** 手続きやその他色々な障害があり、難しい。

**【E：委ロ外】** なくなってしまう病院には、何例ほど登録されているのか。

**【A：説明者】** 7～8 例。

**【E：委ロ外】** やはり、それほど大変なことのようには思えない。

**【A：説明者】** 追跡が出来ない施設の中には、特定臨床研究に移行すること自体に納得がいかないため、乳腺科として受け入れられないという理由で、除外になった施設も含まれる。

**【B：委イ内】** その場合、被験者の意向は考えなくても良いものなのか。

**【E：委ロ外】** 被験者に選ぶ権利があるように思うのだが、そのようには出来ないものなのか。

**【A：説明者】** 被験者に選ぶ権利があるというご意見はごもっともだが、例えば、異動等により施設の研究責任医師が変更になった場合、試験への協力度合が著しく変わると、現場ではどうにもならないことがある。

**【E：委ロ外】** それは施設の事情であり、被験者には関係のない話ではないか。

**【F：委イ外】** 国立病院機構等でも、よくある話ではあると思う。

【E：委ロ外】法の世界においても、組織の権利から個人の権利へと移行しようとしている段階で、未だできてはいないのだが、将来的には、今回の様なことはできなくなると思う。

【C：委イ内】追跡不能な被験者が想定以上に増えるという話だと、検出力が落ちると思うのだが、試験全体への影響はどうか。

【A：説明者】 **primary endpoint** は、もともと予定していたイベント数には達しない見込みなので、どこかの段階でデータカットオフをして、**open** にするしかないと考えている。

一方、**secondary endpoint** の術前 LET 治療に係る部分については、既に結果が出ているため、**ESMO** での口頭発表をしており、論文化も進んでいる。

本来、10年追跡すれば予定イベント数を収集できるはずだったが、想定以上に少ないため、最終的に何年追跡するのか決定していない。

【E：委ロ外】イベント数が少ないというのは、被験者にとって良い結果なのではないか。

【A：説明者】ご指摘のとおりであり、更に、術後化学療法を省くことができるようになるかも知れない。

なお、術前ホルモン療法を実施する試験としては、世界最大規模の症例数である。

【C：委イ内】10年以上前に計画された試験ではあるが、未だに試験デザインが古くなっているわけでは無いという理解で良いか。

【A：説明者】ご指摘のとおりであり、**ESMO** でも、是非とも **primary endpoint** の結果を待っているとのコメントを頂いている。

【C：委イ内】それであれば、前述の施設 K が、なぜ特定臨床研究への移行を不服として参加しないと判断したのか、研究者としても理解し難い。

【G：委ハ外】最近では再発後の治療法に新しいのがたくさん出てきて、予後も良くなって来ていると思うが、本試験では再発後の情報を収集してはいないか。

【A：説明者】本試験では、収集していない。

【B：委イ内】利益相反への該当性については、どのような状況か。

【A：説明者】試験開始時には、ノバルティスファーマや中外製薬から **CSPOR** の財団に、用途を限定しない寄付金が振り込まれており、本試験は、その寄付金により実施していたが、現在は、ノバルティスファーマや中外製薬から寄付金は受けていない。

【C：委イ内】公募の試験でなければ、臨床研究法上は特定臨床研究にあたる。

【A：説明者】本試験は、私が立案して **CSPOR** に資金提供を持ち掛けており、**CSPOR** がノバルティスファーマに寄付を依頼しているので、その点において特定臨床研究であると理解している。

	<p>【E：委ロ外】本試験の結果は、従来の治療成績と比べて良いのか。</p> <p>【A：説明者】悪くなっているということはない。また、乳房の温存率改善などのベネフィットは提供できると考えている。</p> <p>※説明者、退室。</p>
結論及びその理由	<p>【議長】意見を聞きたい。</p> <p>【C：委イ内】私は承認です。</p> <p>【H：委イ内】承認。</p> <p>【D：委ロ外】承認いたします。</p> <p>【E：委ロ外】全く問題ない。</p> <p>【G：委ハ外】承認で良いです。</p> <p>【F：委イ外】承認。</p> <p>【議長】では承認ということで良いですね。</p> <p>【全員】異議なし。</p>
(2) 新規審査について	
審査依頼があった研究課題について、適応外使用であるため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	WJOG8315G：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
実施計画を提出した研究責任医師等／実施医療機関	牧山 明資／愛知県がんセンター中央病院
実施計画の受領年月日	2018 年 12 月 21 日 (整理番号： H301189)
審査意見業務に出席した者の氏名	<p><u>出席委員 (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、亀島 里美 [外部委員] 齋藤 英彦</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、</p> <p><u>欠席者</u></p> <p>委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 [外部委員] 片岡 純</p> <p>委員ハ：[外部委員] 石田 好江</p> <p><u>説明者</u></p> <p>研究分担医師： 室 圭 (研究代表医師不在のため代理で説明)</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：平山 裕、西川 大輔</p> <p>生物統計の専門家：松尾 恵太郎</p>
審査意見業務への関与に関する状況	室委員は研究分担医師のため、審査依頼側の立場として参加し、審査意見業務には参加しない。

議論の内容

※説明者、入室。(室委員は、審査依頼側の立場として参加。代理委員長は水野委員。)

【B：説明者】WJOG 消化器グループの代表者として説明させて頂く。

本試験は、現在も登録中であり、高齢者の切除不能・再発胃がんの初回化学療法として、S-1 単剤を control に置いて、S-1 にオキサリプラチンを併用した群を試験治療として置いた、ランダム化第Ⅱ相試験。primary endpoint は OS。対象者は PS が 0~2 までの高齢者ということで、70 歳以上としており、年齢の上限はない。全体の症例登録予定数は 160 だが、登録スピードが落ちていることから、登録期間を最近延長している。

S-1 もオキサリプラチンも、4 週投与後 2 週休薬というのが添付文書の内容だが、試験群に実施する、胃がんのガイドラインに定められている標準治療においては、S-1 は 2 週投与後 1 週休薬、オキサリプラチンは 1 週投与後 2 週休薬という使い方をするため、適応外使用となり、特定臨床研究に該当する。なお、資金は AMED から提供を受けている。

日本は、他のアジア諸国と同様に胃がんの頻度が高いが、高齢者の比較試験は一つもないため、世界初の試験ということで重要と考えている。

【D：委口外】組み入れはどれくらい進んでいるのか。

【B：説明者】110 弱だが、これまでに 2 年ほど掛かっているので、あと 1 年は掛かる見込み。

【C：委イ内】研究計画書に、次の第Ⅲ相試験を見据えたランダム化第Ⅱ相試験であるとの記載があるが、本試験の位置づけを説明して欲しい。

【B：説明者】第Ⅱ相試験であり、統計解析における  $\alpha$  も 0.2 と非常に緩く作っており、症例数も少ないため、検証的な試験ではない。本来ならば第Ⅲ相試験でやるべき内容だとは思いますが、70 歳以上を対象に試験を組むこと自体が難しく、このようなデザインにせざるを得なかった。

それでも、第Ⅱ相としてやるからには、良い結果が出れば、例えばアジア全体を対象とするなどして症例数を確保し、第Ⅲ相を実施することもあり得る。

【C：委イ内】SOX が良さそうかどうかを screening する design だと思うが、第Ⅲ相も、このまま S-1 vs SOX で実施するのか。

【B：説明者】国内で、本試験のような規模で実施することは無理なので、アジア全体に広げた場合は、S-1 単剤がアジアの control ではないため、薬剤の選択に多少幅を持たすことになると考えている。

【F：委イ外】説明文書というのは、担当医が患者に、病状などを説明したうえで使用するものだと思うが、それでもやはり独立して成立させるべきであり、冒頭に被験者の病状を記載すべきと考える。冒頭に臨床試験や治療の説明を聞かされても、被験者は把握できないと思うので、今後検討して欲しい。

【B：説明者】WJOG の理事として組織内で議論する。

【C：委イ内】片側 $\alpha$ 0.2、両側 $\alpha$ 0.4というのは、かなり緩いのではないか。

【B：説明者】結論の様なことは言えないと考えている。

【C：委イ内】生存曲線が上に行くか行かないか程度のことしか言えない可能性もあるが、それでも見てみたいという理解で良いか。

【B：説明者】高齢者で単アームの第Ⅱ相試験はいくつかあるが、比較試験が一つも無いことは問題であろうと言う事で実施することとなった。

【C：委イ内】この条件でも勝てなければ、第Ⅲ相を続ける意義はないという理解で良いか。

【B：説明者】実際に **clinical practice** でも半々ぐらいで、施設や医師によって治療法が異なるという現状の下、どちらが安全性・有効性の点で優れているのか見極めることは意義があると考えている。

【G：委ハ外】高齢者の胃がんと、もう少し若い世代の胃がんとで、治療法に違いはあるのか。

【B：説明者】このような試験には、全身状態の良い患者さんが登録されるため、高齢者であっても、もう少し強い治療が出来るのではないかという議論もあり、実際に第Ⅱ相試験でも実施されているが、副作用の頻度や程度が強いという違いがある。また、毒性や臓器、特に腎臓機能の問題などにより後治療移行率も低くなると認識している。

【E：委ロ外】生存期間の実績はどの程度なのか。

【B：説明者】対象者が高齢者ではないが、日本で行われた **S-1+シスプラチン vs SOX** の場合、何れも 13 か月程度。したがって、高齢者の場合は 12 か月程度に下がると見込んでいる。

【E：委ロ外】高齢者の、**S-1** 単独の試験結果は無いのか。

【B：説明者】単アームで韓国のデータならあり、11 か月程度だったと思う。

【E：委ロ外】強い治療を実施しても、1 か月の延長ということか。

【B：説明者】そういうことになるが、本試験の結果次第では、併用療法の意義が無いということになるかも知れない。

【C：委イ内】 $\delta$  を 3.5 か月に設定しているが、それぐらいの差がでない、意義が無いということか。

【B：説明者】ご指摘のとおり。

【E：委ロ外】3.5 か月とした科学的根拠はあるのか。

【B：説明者】科学的根拠は無く、医療者の共通認識。 $\delta$  を設定する上で、患者さんを対象としたアンケート調査はいくつかあるが、アメリカでは、1 か月でも生存期間が延びるのであれば、強い治療を望むという患者さんが多い。一方日本では、術後補助化学療法の研究にはなるが、生存期間の延長が僅かでも強い治療を望む方と、生存期間の延長が大きくても副作用を理由に強い治療を望まない方とが二極化する。

	※説明者、退室。
結論及びその理由	<p>【議長】意見を聞きたい。</p> <p>【G：委ハ外】承認。</p> <p>【F：委イ外】高齢化の進む日本において意義があるため、承認。</p> <p>【H：委イ内】承認。</p> <p>【D：委ロ外】承認。</p> <p>【E：委ロ外】承認。</p> <p>【議長】私も承認なので、承認で良いですね。</p> <p>【全員】異議なし。</p>
<b>2. その他</b>	
(1) 来年度の委員会日程について	事務局より委員に対し、来年度の委員会日程についての最終確認があり、承認された。
(2) 模擬審査のアンケートについて	事務局より委員に対し、EP 総合からの依頼により、模擬審査に参加した委員全員を対象にアンケートが実施されるため、期日までに回答するよう依頼があった。
(3) 実地調査について	事務局より委員に対し、2月12日に、認定臨床研究審査委員会の能力向上促進事業の一環である実地調査が実施され、事務局の実務者がヒアリングを受ける旨の報告があった。