

平成 30 年度第 1 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 30 年 5 月 28 日 (月) 16 : 30 から 17 : 30
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. 委員の教育研修	
事務局より、臨床研究審査委員会の概要及び審査意見業務について、説明があった。	
2. 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、適応外使用となること及び製造販売業者から資金の提供があることから特定臨床研究に該当するため、意見審査業務を行なった。	
研究課題	高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する mFOLFOX6 療法の第 II 相試験 (WJOG10517G)
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中央病院
実施計画の 受領年月日	2018 年 5 月 21 日 (整理番号 : H301034)
審査意見業務 に出席した者 の氏名	<u>委員 (規則第 66 条第 2 項第 2 号)</u> 委員イ : 水野 伸匡、関戸 好孝、稲葉 吉隆、齋藤 英彦、片岡 純 委員ロ : 飯島 祥彦 委員ハ : 安藤 明夫、石田 好江 <u>説明者</u> 研究責任医師 : 舛石 俊樹 研究分担医師 : 室 圭 <u>欠席者</u> 委員イ : 亀島 里美 委員ロ : 森際 康友
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 : 清水 淳市、柳田 正光 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	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	※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。  【A : 説明者】本試験の対象となる、高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌は、これまでの報告から非常に予後が悪いことが分かっている。当該対象に対する標準治療を確立する目的で、JCOG と WJOG とで先行研究が行われたが、当該先行研究による新しい標準治療であっても予後は悪いという結果が最近出たため、より有効な標準治療を確立すべく、本試験を計画

した。他施設の後方視的検討の結果を考慮し、本試験では FOLFOX 療法を選択した。なお、愛知県がんセンターでは、当該対象において FOLFOX 療法の経験があり、比較的安全に投与できることを確認している。

本試験の目的は当該対象における FOLFOX 療法の実施可能性と有効性を評価することであり、**Primary Endpoint** は OS。

本試験は化学療法がリスクになる患者を対象とするため、初期の 6 例については安全性パートとして実施施設を限定し、6 症例で安全性を確認した後、残りの症例を収集する。

適格基準については、先に述べた先行研究と同じ。

期待する OS を 9 か月、登録期間を 2 年、追跡期間を 1 年、50 症例として設定した。

本試験は、ヤクルトからの研究資金を受けて実施する関係で、使用するオキサリプラチンは先発品のエルプラットに限定されているため、先発品と後発品の価格差や研究資金源について患者に説明したうえで、了承が得られた場合のみ同意を取得する。

なお、全参加施設の研究責任医師、分担医師及び統計解析者の全員について、COI がいないことを確認している。

**【B：委員イ】** 本試験の結果がポジティブとなった場合、ヤクルトは適応拡大を目指すのか。

**【A：説明者】** FOLFOX 療法は既に保険償還されており、本試験とは別に公知申請もしている。

**【C：委員イ】** 予後が悪い患者を対象とした新たな治療法の開発ということで、社会的にも学術的にも意義の高い研究と考える。

**【C：委員イ】** 先行研究と適格基準が全く同じということで、先行研究としっかりとした比較が可能であるとの理解で良いか。

**【A：説明者】** ご指摘のとおり。先行研究で、当該対象が希少なために比較試験を行うことが難しいことが分かったため、本試験のように単アームであっても **Historical** と比較できるようにした。

**【C：委員イ】** 先行研究の結果が最近出たとのことだが、統計的な設定への影響はないのか。

**【A：説明者】** 影響が出るような結果は出なかったため、変更はない。

**【D：委員イ】** 参加施設数 28 に対して目標症例数 50 は適当か。

**【A：説明者】** 参加表明施設は 50 施設あるが、COI の提出等、臨床研究法に対応する体制が未だ整っていない施設を除外しているため、体制が整ったら追加する。

【D：委員イ】当センターでの目標数は。

【A：説明者】当センターでは2年間で5～10例の登録を目指す。

【C：委員イ】適格基準に、HER2未測定者も含まれているが、そのような状況が起こり得るのか。又、未測定者が陽性だった場合には、患者の不利益にならないのか。

【A：説明者】HER2未測定者とは、当該対象が治療を急ぐ対象でもあるため、測定結果を待たずに治療する場合を想定している。

また、陽性者への不利益の有無については、そもそも陽性者に対するハーセプチンを使った標準治療は存在しないため、仮に陽性だったとしても本試験の治療を受けることでの不利益はない。

なお、当該対象におけるHER2陽性の割合は非常に少ない。

【C：委員イ】奏効した場合、他の治療法への切り替えは可能か。

【A：説明者】もちろん可能であり、主治医が判断する。

【E：委員ハ】急速投与と持続投与の2段階に分ける理由は何か。

【A：説明者】大腸がんでは、急速静注だけの場合よりも、副作用の軽減及び有効性の増加が期待できるため、胃がんでも海外では一般的にこの方法が採用されている。

【C：委員イ】追跡期間が12か月では、イベントが少ないのではないか。

【A：説明者】一般的な胃がんのMSTが13か月であり、より予後が悪い方が対象なので、12か月でも十分であると判断した。

【C：委員イ】腹膜転移の定義に臨床所見も含まれているため、主治医の主観に左右されるが、問題ないか。

【A：説明者】本試験でも先行研究でも十分に議論したうえで定義している。

【F：委員イ】安全性について、腹水が溜まっている患者に対して治療するうえで注意すべきことはあるか。

【A：説明者】FLTAXでは副作用が強く出るというデータはあるが、FOLFOXについて該当するデータはない。少数例ではあるが、過去に当院が、当該対象者にFOLFOX療法を実施した際には、安全性に問題はないことを確認しているため、用量は減らしていない。

【F：委員イ】廃液をすると、アルブミンが下がったり電解質のバランスが崩れたりするため、注意が必要ではないか。

【A：説明者】その様な可能性はあるが、抗がん剤の効果が出てきたら、アルブミンの値が戻ったり、電解質のバランスが取れてきたりすると考える。

【D：委員イ】適格基準の「高度腹水を伴うかつ経口摂取不能」かつ PS0、という患者は存在し得るのか。

【A：説明者】殆ど想定されない。

【D：委員イ】このような治療の場合は、むしろ PS が悪い方を対象にすべきではないかという議論はあったのか。

【A：説明者】結構議論にはなったが、本試験よりも弱い治療である先行研究において、早期の死亡例が多かったことを理由に PS2 が外れたことから、除外された。

本試験での安全性が確認できれば、今後は、プラクティスで PS2 も対象に本治療が行われる可能性はあるが、本試験では除外し、先行研究との比較性を重視した。

【G：委員ハ】研究計画書の予想される利益には、生存期間の延長や症状緩和との記載がある一方で、説明文書では、がんが小さくなる等の記載となっている。患者が期待するのは QOL の向上だと思うので、研究計画書に記載されている利益を説明文書に記載してはどうか。

【A：説明者】ご指摘のとおりだと思うので、修正する。

【C 委員イ】被験者は、自身の予後を知って参加するのか。

【A：説明者】症状緩和という文言も入れる。

【H：委員ロ】補償保険の加入に関する契約は締結済みか。

【A：説明者】見積を取っている段階なので契約は未だだが、試験開始前に必ず保険には加入する。もう間もなくという段階。

【F：委員イ】説明文書において、患者が撤回を希望した場合であっても、撤回前までのデータを使用する旨の記載があるが、一般的に、撤回前のデータの使用は認められていないのではないかと。

【A：説明者】撤回前のデータを、安全性情報として使用させて頂くことを前提として同意を取る仕組みになっている。

【F：委員イ】それだと、ハードルが高いのではないかと。

【B：委員イ】有効性の解析には使えなくても、安全性の情報としては有用だと思う。

【H：委員ロ】少し変わったパターンではあるが、その様な特別な理由があり、委員会として認めるのであれば良いと思う。

【C：委員イ】本人以外からの同意取得はないか。

【A：説明者】ない。

【B：委員イ】本試験は、利益相反の可能性はあるが、情報を開示することによ

	<p>り透明性が保たれているという理解で良いか。</p> <p>【C：委員イ】 そう考える。</p> <p>【D：委員イ】 モニタリングや監査は WJOG がやると思うが、担当者は誰か。</p> <p>【A：説明者】 責任者の氏名は、別冊 1 に記載してある。</p> <p>【D：委員イ】 具体的にどのようなことをやるのか。</p> <p>【A：説明者】 CRF と原資料との整合性を確認する。</p> <p>【H：委員イ】 監査を実施する部門は、組織として WJOG との独立性が保たれているとの理解で良いか。</p> <p>【A：説明者】 独立部門として存在し、本試験には関与していない者が監査する。</p> <p>【C：委員イ】 技術専門員からの指摘には、これまでの質疑応答の中で、適切に対応及び回答していると理解している。</p> <p>【I：委員イ】 本試験はエルプラットを使用するが、後発品を採用している施設では、本試験に参加しなくても同様の治療が受けられるとの理解で良いか。</p> <p>【A：説明者】 そのとおり。</p> <p>【C：委員イ】 そこは、臨床試験の意義について、患者にどの程度理解してもらえるのかという部分になると思う。</p> <p>【D：委員イ】 適格基準に当てはまる方であっても、本試験に参加することなく同様の治療は受けられるため、被験者のデメリットはないが、説明者としては、適格基準を対象とした OS のデータを得たいという理解で良いか。</p> <p>【A：説明者】 そのとおり。本試験の対象におけるデータが全く無いので、標準治療の 1 つにしたい。</p> <p>【J：説明者】 補足すると、FOLFOX 療法が保険償還されたのが昨年 2 月なので、日本における胃がんに対する FOLFOX 療法の一次治療のデータは殆どないにもかかわらず、海外では 10 年ほど前から、殆ど標準治療になっている。したがって、日本で FOLFOX 療法の前向きなデータを取ることの意義は大きい。</p> <p>※説明者、退室。</p>
結論及びその理由	<p>【議長】 同意撤回についてどう思うか。</p> <p>【E：委員ハ】 最初に説明がされていれば、良いと思う。</p> <p>【I：委員イ】 きつい言い回しなので「貴重なデータなので使用したい」という表現に変えてはどうか。</p> <p>【F：委員イ】 撤回したら全てのデータを使用できないのが前提なのに、問答無用で使用するよう受け取れる。</p> <p>【C：委員イ】 本試験で得られるデータは希少なものであるため、なおさら丁寧な説明が必要と考える。</p>

**【F：委員イ】** 試験の実施に重要な影響を与えない範囲なので、次回の委員会で審査するほどの内容ではないと思うが、患者に対しての説明をもっと丁寧にするべき。

**【議長】** 結論としては『継続審査』とし、説明文書について、「研究への参加の自由と同意撤回の自由」をはじめとして、指摘にしたがい修正するという指示を出すことで良いか。

**【全員】** 異議なし。