

令和6年度第7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6年10月28日(月)16:45から18:00まで
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) 重大な不適合報告について	
審査依頼があった研究課題について、審査意見業務を行った。	
研究課題	切除不能大腸癌に対するトリフルリジン・チピラシル+ペバシズマブの従来法と隔週法の実用的ランダム化第Ⅲ相試験(PRABITAS)
申請書類を提出した研究責任医師等/実施医療機関	愛知県がんセンター 谷口 浩也
申請書類の受領年月日	2024年10月9日
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] 古平 毅、水野 伸匡、関戸 好孝 委員イ:[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、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ:[内部委員] 稲葉 吉隆、向井 未年子 委員イ:[外部委員] 片岡 純 説明者 (研究事務局) 愛知県がんセンター 榎田 智喜
技術専門員の氏名	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	
議論の内容	説明者 前回のCRBで重大な不適合報告をさせていただいたが、継続審査となりましたので、回答書に基づき説明します。適格基準に関して不適合が4件発生したということで、各医療機関において発生分析を行い、研究代表医師が取りまとめた対策等について報告します。回答書の表のとおり不適合の理由としては、一部は分担医師の勘違いによりプロトコル治療とは逆の治療をされたというものがあるが、適格基準6に関するものが多い。これを見ると研究補助員がない施設もあり、いる施設でも投与まで十分に補助するのが難しいという事情もあり、現実的には適格基準の確認から登録を分担医師一人で完結せざるを得ない状況になっていることが判明した。外来診療の中で臨床

試験を患者さんにしていただいているということで、確認不足が背景にあった。246 施設に参加していただいているが、多くの施設で研究補助員がいないことも加味して、現実的に取れる対策としては登録時にダブルチェックを行う体制が必要だろうと考えました。研究補助員のいる施設については、登録時の適格性についてもダブルチェックをいただくようお願いし、いない施設についてはできれば2名以上の研究責任医師、分担医師でダブルチェックを行えるよう体制整備をお願いした。前回のCRB後に注意喚起を行った。この試験は研究代表医師から月2回の試験状況等の報告を行っているので、今後もその際に注意喚起を行っていく予定である。

委員イ EDCの適格基準について、複数の薬剤の治療歴を混乱しないように別々に分けて記載するというEDCの変更は実施済みか。

説明者 変更を試みたが、その部分は割付因子が含まれた内容があったために、変更できないような仕様になっていて変更できなかった。そのため、各施設にダブルチェックを十分に行っていただくよう周知した。定期的に注意喚起を行っていく。現状、新たな重大な不適合は発生していない。

委員イ 今でも参加医療機関は増え続けているか。

説明者 試験開始から9ヶ月程経過しており、希望されていた所は試験を開始しているので、現在は月1件もない位。

委員イ これまでに参加している医療機関においては、こういったことが頻発していることが周知されているが、新たな参加医療機関には重大性が伝わっていない可能性があり、こういったことが起こっているので、特に気をつけてくださいということをミーティングで話すことは必要かと思う。

説明者 新たな参加医療機関には、開始前にこの点は強調して伝えようと思う。

委員イ EDCの変更ができない事情は理解したが、その部分で重大な不適合が繰り返し起きているので、参加施設に行き届くよう留意してほしい。

※説明者退室

委員イ 継続審査となった重大な不適合についての経過報告。EDCに関しては構造的な部分で変更が残念ながらできなかったということだが、参加施設に状況を確認し、研究補助員の有無については解決しがたい部分があるが、回答書に記載のあるように定期的なフィードバックをし、ダブルチェックを推奨するというような注意喚起という対策を行ったという内容だった。

委員イ 慎重に運用するというので、以後、今のところは同じような事例は発生していないということなので、引き続き気を引き締めて運用管理いただくということで承認とする。

委員ロ 賛成ではあるが、十分なスタッフがない所はお断りするのが本来の筋だと思う。そうすると十分な数が得られないということで、目をつぶったところがあると思う。理想的な社会に住んでいる訳ではないので、苦渋の決断はあると思うが、それがこういう形で問題が発生してしまっているということを理解してもらった方が良い。

	委員イ 委員会でそういった意見があったということも伝えただけで、承認とする。
結論・理由	・全会一致で承認された。
(2) 変更申請について	
審査依頼があった研究課題について、審査意見業務を行った。	
研究課題	切除不能大腸癌に対するトリフルリジン・チピラシル+ベバシズマブの従来法と隔週法の実用的ランダム化第Ⅲ相試験 (PRABITAS)
申請書類を提出した研究責任医師等/実施医療機関	愛知県がんセンター 谷口 浩也
申請書類の受領年月日	2024年8月16日
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] 古平 毅、水野 伸匡、関戸 好孝 委員イ：[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、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆、向井 未年子 委員イ：[外部委員] 片岡 純 説明者 (研究事務局) 愛知県がんセンター 榊田 智喜
技術専門員の氏名	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	
議論の内容	・説明者から、提出資料に基づき、研究責任医師の変更等について説明があった。 ・委員から特に疑義はなかった。
結論・理由	・特段大きな問題はないため、全会一致で承認された。
(3) 新規申請 (継続) について	
審査依頼があった研究課題について、審査意見業務を行った。	
研究課題	乳がん患者におけるアベマシクリブによる下痢症状に対するロペラミド予防投与の有効性検証試験
申請書類を提出した研究責任医師等/実施医療機関	愛知県がんセンター 原文堅

任医師等／実施医療機関	
申請書類の受領年月日	2024年9月2日
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] 古平 毅、水野 伸匡、関戸 好孝 委員イ：[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、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆、向井 未年子 委員イ：[外部委員] 片岡 純 説明者 （研究事務局）愛知県がんセンター 楠戸 真帆
技術専門員の氏名	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	
議論の内容	説明者 前回の委員会で指摘いただいた試験の中止基準について再度、検討しました。アベマシクリブに起因する下痢によって、アブリマシクリブを減量する症例が12例となった時点、この12例が今回の研究の閾値である16%だが、症例を80例集めようと思っており、16%だと約12例になるので、その閾値まで達した時点で一度、効果安全評価委員会に検討していただき、本研究の継続の可否を検討しようと思っております。そのことを追記させていただきました。 説明者 もう一つ、患者さんへの説明書で予期される不利益に関してロペラミドを予防内服することにより便秘を生じる可能性について追記させていただきました。また、予期される副作用及び健康被害について、重大な副作用ということで、イレウスとショックに関して患者さんの説明文書が分かりにくいということだったので、イレウスとショックに関する詳細をつけさせてもらい、より患者さんが理解を深められるような工夫をさせていただきました。もう一つご指摘があった患者さんの登録日誌に関しても、今何日目かが分かるように上の方に番号を振らせていただく対策を取りました。 委員イ 同意取得率が9割というのは高過ぎではないか。 説明者 患者さんは下痢でかなり苦勞される方が多くて、特に術後補助療法の場合だとやっぱり治療強度が重要になったりするので、下痢のマネージメントは非常に重要かと思う。その中でこの予防投与によって下痢を防ぐことができ、減量がなく継続できる可能性があるということに対しては、患者さんはかなり同意すると思うので、このぐらいは取れるかなと思う。

※説明者退室

委員イ 信頼区間が下回らなければいけない。レスポンスレートの閾値であれば最低20%の閾値が欲しいとなると、実際の点数的には33%で下限が23.3%であれば、初めてそれはポジティブな試験になる。ただ推定値が16%であれば信頼区間の上限は16%をはるかに上回っている。なので、有害事象発生割合が30%の試験が本当に安全かという議論になると思う。

※説明者入室

委員イ 症例数設定については、生物統計の先生とは相談したのか。

説明者 はい。

委員イ 80 症例登録されて12 例は許容するということか。

説明者 はい。

説明者 実臨床でアベマシクリブの患者さんをモニターしていると、10%位なのでここまでいかないとは思いますが、閾値を16%としているので、安全性は担保されていると思う。

委員イ 出てくる数字は推定値なので実際の値の範囲は信頼区間になる。

説明者 必ずしも統計学的に決まっている訳ではなく、臨床型のチームにアドバイスもいただき、中止基準を16%に設定するのが我々の中でも妥当ということになった。

委員イ この集団では16%だが、実際は16%より高いかもしれないし、低いかもしれない。それも含めて許容したということで良いか。

説明者 統計学の先生に相談した際にも基本的に16%よりも低ければ低い程良いということで、試験としては、介入した方が良いという意見をいただいた。

※説明者退室

委員イ 12 例だと上限は25%。なので、16%が推計値だが、20%位にはなってくるのではないか。12 例もあつたら、80 まで集積せずに中止しなくてははいけない。中止基準がこんなに甘くてはいけない。

※説明者入室

委員イ 実際の推計値の上限が16%を下回っていないといけませんが、12 人発生した時点で16%は閾値じゃなくて、もっと上の方になる。

委員イ この試験は現状ではネガティブ。

説明者 中止の基準の所ということですか。試験がポジティブに出るためには、もっと症例数を低い段階で評価安全委員会に相談をかけるべきですか。

委員イ プライマリーエンドポイントが達成できないことが分かっしまえば、その段階で中止でしょう。

説明者 分かりました。

※説明者退室

	委員イ 中止基準の12例、80%信頼区間が閾値を超えないという正しい数値に変更したことをこちらで確認できたら承認ということではよろしいか。
結論・理由	・継続審査とするが、中止基準についての記載が適正に修正されたことを委員長が確認できれば、次回は簡便審査とする。
(4) 新規申請について	
審査依頼があった研究課題について、審査意見業務を行った。	
研究課題	切除不能進行・再発胃癌に対するmodified FOLFOXIRI+分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害薬併用療法の第I相試験(G-FOLFOXIRI)
申請書類を提出した研究責任医師等/実施医療機関	愛知県がんセンター 舛石 俊樹
申請書類の受領年月日	2024年9月24日
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] 古平 毅、水野 伸匡、関戸 好孝 委員イ：[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、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆、向井 未年子 委員イ：[外部委員] 片岡 純 説明者 (研究事務局) 愛知県がんセンター 舛石 俊樹
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	
議論の内容	説明者 切除不能進行・再発胃癌に対する modified FOLFOXIRI+分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害薬併用療法の第I相試験に関して審議をお願いします。 このレジメンは今の胃がんの標準治療であるフォルフォックスにHER2陽性であればトラスツマブ、CLDN陽性であれば、ゾルメキシマブ、HER2陰性であればニボルマブを併用するというのが標準治療であります。そこにイリノテカン併用する新規のレジメンの開発であります。その意義は新たに併用する予定のイリノテカンに関しては胃がんの標準治療薬であります。三次治療、四次治療、五次治療等で使用する薬剤となっており、当院のデータですと、三次治療の移行割合というのが、一次治療開始の患者さんを100%としますと40%～50%位で、全国的には3割位というデータがありますので、多くの患者さんがイリノテカンを投与できないという状況にあります。その薬剤をファーストライ

ンで併用することによって胃がん患者さん全体の全生存期間を延長するという戦略のもと計画したレジメンです。このレジメンは5-FU、オキソプラチン、イリノテカン併用療法ですが、既に膀胱がん、大腸がんで標準治療となっているレジメンでありまして日本人の安全性データが十分に分かっているというものであります。ただ一方でトラスツマブ、ゾルベキシマブ、ニボルマブ併用の安全性に関してはデータがないということで、今回、第I相試験を計画いたしました。シェーマですが、ニボルマブとゾルベキシマブとトラスツマブをそれぞれに分けて、それぞれに併用薬剤が異なりますので、それぞれを容量設定するということになります。この併用療法に関して、mFOLFOXIRI とそれぞれの薬剤、それぞれ安全性のプロファイルが基本的には異なりますので、併用してもおそらく安全に投与できるであろうと考えています。それぞれの三例の症例が集積した時点で効果安全性評価委員会に評価を求めて、さらに追加するのか、次のステップに行くのかということを検討します。三例で完全に安全性が分かる訳ではないというのも第一相試験の事実でもありますので、もう少し多くの患者さんに参加していただいて、安全性と有効性を確認するというのがこの試験の目的であり、全体像であります。この試験に安全に参加いただけるような結果基準等を設定していますので、安全にこの試験を行えるものというふうに考えております。

委員イ 組み合わせは同じだが、投与方法が若干違う。

説明者 mFOLFOXIRI とスティガの modified FOLFOXIRI は全く同じ dose で同じ投与量だと思いますので。ポーラスの5-FUがなくイリノテカンが150で5-FU、continuousが2400なので。名前の違いだけで同じかなと。

委員イ UGT1A1のステータスは検討しなくて良いか。

説明者 まずイリノテカン150という容量であり、日本人に関しましては、グローバルで180。それが150で日本人としては投与されている量であるので、海外では180で、UGT1A1がホモもしくは複合ヘテロであれば、減量して150なり120ということになるが、日本人としては既に一段階減量されているので、また日本人のフェーズ1イリノテカン150の試験もあり、これはホモ複合ヘテロだから150は減量しなくてはいけないという結論ではありません。UGT1A1に関しては特に測定を必須としていません。あとは大腸がんでも全く同じdoseのFOLFOXIRIの第二相試験が行われていまして、そこに10例程度のホモ複合ヘテロの方が入っていて、その安全性も問題なかったということで、日本人データがありますので。UGT1A1の測定は必須としていません。

委員イ 今では基本指数としているから、投与順のこともないとは思いますが、ただ、このオペレーションとして、対象としては実臨床の中でなくても十分にできているという解釈か。

説明者 はい。

委員イ 保険診療の範囲内ということか。

説明者 はい。FOLFOXIRIの側からもそれぞれ薬剤の側からも併用することによって査定されるというリスクは添付文書上は基本的にないと聞いている。

	<p>委員イ 添付文書で組み合わせでと決まっている訳ではないですね。化学療法と併用で、この薬とはしては二週間隔で。</p> <p>説明者 はい。</p> <p>委員ロ この試験はフェーズ1の臨床試験と銘打って、第一相試験ということだが、第一相試験っていうのは普通は安全性だけを見て、有効性は第二層以下と理解されてると思うが、先程の説明は有効性も見たいということだったのか。</p> <p>説明者 ご指摘いただきました通り安全性を見るのがメインであります。ただ、第二相試験のような症例数ではないので有効であるかどうかの判断はできないですが、少数例での有効性は、データとしては確認することによって次の層に進むかどうかを判断しますので有効性も解析は行うという意味合いです。</p> <p>委員ロ 主眼は安全性にあるということか。</p> <p>説明者 はい。</p> <p>委員ロ 先程の説明を聞いていると、いろいろな試験で安全性はほぼ確立しているという心証を持っているように受け止めたが、そうすると、結局何を調べることになるのかというポイントがよく分からなかった。</p> <p>説明者 modified FOLFOXIRI そのものは安全性がもう日本人では分かっています。一方で、併用薬剤であるニボルマブ、ゾルベツキシマブとトラスツマブとの併用に関する安全性、データが全く世界的にもありませんので、その安全性を確認するというのが目的になります。それぞれの薬剤は既に保険診療で使う薬剤なので安全性に関しては分かっていますが、併用に関する modified FOLFOXIRI との併用に関する安全性データはないです。</p> <p>委員ロ 実臨床ではこの併用は全く行われていないのか。</p> <p>説明者 はい。</p> <p>委員イ 研究計画書の中に研究代表医師の記載がない。</p> <p>説明者 研究代表者と記載している。修正する。</p> <p>※説明者退室</p> <p>委員イ 使用される薬剤についての他のがん種との違い、薬剤そのものの安全性は示されているが、併用に関しての安全性の情報がないので、これをこの第一相試験で見る。追加の症例については、主眼としては安全性を見るが、有効性についても、副次的に合わせて解析するといった趣旨だったかと思う。その他、研究代表者を研究代表医師への用語の修正が必要。その修正部分の確認のみ書面上の継続審査ということで進めたいと思う。</p>
結論・理由	<ul style="list-style-type: none"> ・継続審査とするが、研究計画書の研究代表者を研究代表医師への修正を委員長が確認できれば、次回は簡便審査とする。