

令和6年度第5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8月26日(月) 15:00から16:10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	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+ニボルマブ療法の第II相試験(WJOG16322G)
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 舂石 俊樹
申請書類の受領年月日	2024年7月10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、関戸 好孝、水野 伸匡、向井 未年子 委員イ:[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] 浅田 知恵 欠席委員 委員イ:[内部委員] 稲葉 吉隆 委員ハ:[外部委員] 安藤 明夫、小倉 祥子 説明者 (研究事務局) 東邦大学医療センター大森病院 若林 宗弘
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 適格基準違反になる。適格基準としてHER2陰性である、またはHER2検査IHC 2+かつISH提出済みであるというものがあるが、これに違反し、HER2検査IHCの検査結果判明前に登録された症例があった。不適合発見の経緯と対応については、CRCがEDC入力内容に原資料から適格基準4の判断に疑問を持ち、WJOGデータセンターに問い合わせを行った。当該症例のその後の対応、被験者の状態については、プロトコル治療としてmFOLFOX6を1コース実施した。HER2免疫染色で陰性を確認し、mFOLFOX6+ニボルマブを2コース目より開始した。現在も治療を継続しており被験者の状態は安定している。研究データにおける本症例の取り扱いについては、データ固定前にWJOGデー

タセンターと研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。不適合が発生した理由としては、研究担当医師のプロトコルの確認が不十分であり、適格基準を誤って解釈し、登録に至ってしまった。再発防止策としては、登録時には医師とCRC等と適格性のダブルチェックを行い、症例登録を行うこととする。また、本試験登録時には、HER2の免疫染色結果を確認してから登録を行うことを改めて各試験参加施設の研究責任医師へメールにより周知し徹底する。

委員イ 不適合が発生した理由として、1つは医師の確認が足りないということだが、プロトコルの書き方そのものに分かりにくさはなかったのかということと、再発防止策に医師とCRCとのダブルチェックをすると書かれているが、これまでそのような対策は取られていなかったのか教えてほしい。

説明者 キーになる登録基準の1つだったので、プロトコル内には理解いただけるよう注釈をつけて明記はしていた。また、ミーティングの際にも周知はしていたので、事務局としてできることはやっていたが、今後も周知は行っていく。ダブルチェックもこれまでも行っていたと思うが、日常診療中で時間が取れない場合は事後にCRCとチェックしていることもあると思う。最優先すべきは患者さんの安全であるので、今後も周知徹底していきたい。

委員イ 適格基準 4) HER2 陰性である、または、HER2 検査 IHC 2+かつ ISH 提出済みであるというのは、実臨床もこのように扱っているのか、それとも実臨床とはかけ離れた書きぶりになっているのか、そこでも間違いやすさは変わってくると思うが。

説明者 実臨床はどちらかというところの担当医師がやられたように IHC のみ提出されていれば mFOLFOX6 から実地認証で始められていることが多いかと思う。製薬会社からできるだけ初回から mFOLFOX6+ニボルマブ療法のプロトコル治療での評価をしたいという話もあり、できるだけ初回からニボルマブ療法を加えるという観点で HER2 を実地認証より少し厳しめにして IHC 2+かつ ISH 提出済みか IHC 陰性であるところを適格基準にしている。これは登録後に HER2 が陽性になってしまい不適合になってしまう患者さんを減らしたいという意味合いもあり HER2 を少し厳しめにしていく。

委員イ 今後、この症例をどのように取り扱うかは検討されるということだが、統計解析手法について、主たる解析は FAS とするとあるが、今回の症例は全登録症例に含まれるが、FAS には含まれないという解釈か。

説明者 その所も踏まえて WJOG データセンターと協議する。

委員ロ 報告書の文章は一読しただけでは、何を要求しているのか分かりにくい文章になっているが、実際にこの試験に関わる医師が説明する時は、この文章で説明したのか、もっと分かりやすい文章を基に患者さんに説明したのか。

説明者 実際に患者さんに説明する際にはもっと分からやすい文面にした説明書に則って説明している。

委員ロ 今回の医師は誤解していたので、それをしなかった訳で、その誤解というのはこの文章の難解さというか、十分に整理されていないところが原因の1つではないか。

説明者 仰る通りです。今回の医師は誤解していたのが明らかなので、事務局としても適格基準の周知が徹底できていなかったかと思うので、再度、周知をしていきたい。

委員ロ 医師が誤解していたということだが、患者の治療を考えるとまずこれを早く始めるべきだと、実臨床もそういうことが一般に行われていたということであるから、治療目的と試験を成功させるという目的が相反している状態になっていて、医師としては治療を優先させたということだと思うので、正しいことをされたと思う。製薬会社のためにその治療がこの結果を待たなければいけないというのは患者さんの不利益になるのではないかと聞こえたので、誤解がないか説明願いたい。

説明者 仰る通りです。実臨床ではこの医師が取った方法で治療を開始するのが一般かと思う。本来であれば、この症例はあまり治療が待てなかったはずなので、患者さんの利益を最優先させるには、本試験への登録を待っていたら治療を始められない訳なので、この患者さんに於いては、結果を待たずに、実地臨床を始められるのが良かったかと思っている。他の患者さんでもなかなか待てない症例に於いては、事務局に相談があった場合は、登録は見送って実地臨床で進めていただいていたというお答えをさせていただいている。

委員ロ 事務局の対応を聞いて安心した。ただ、今後のことを考えるならば、問い合わせがあって初めて言うというのではなくて、患者さんの治療を急ぐ場合にはそちらを優先してください、と周知徹底すべきではないか。

説明者 周知徹底させていただきます。

委員イ 提案だが、こういう場合は登録できる、こういう場合は登録できないというのを文章ではなく、表で整理したものを出されてはどうか。

説明者 その通りかと思うので、次のプロトコル改訂時には表もつけさせていただきます。

※説明者退室

委員イ 適格基準の説明の部分が分かりにくいということで、担当医がその部分の解釈をきちんとできなくて、検査結果を待たずに治療がスタートしてしまったということ。それから患者さんの容体で検査結果を待つという時間的な猶予があまりないということ、プロトコルの記載にも問題があるのではないかとということで、その部分が明快に分かるような表を追加するとか文章を修正するという意見がありました。それから、ダブルチェックをするという部分において、CRCは通常、どのような状況であったかという質問があったかと思うが、実際のところ、臨床の現場で十分といえない体制ではあるが、今回こういった事例もあったので、体制も見直して対応してい

きたいということだった。適格基準の修正については、事務局から参加施設に周知していくということだった。

委員イ この研究課題は何度か出てきているが、不適合の報告は今回が初めてだったのか教えてほしい。

※説明者入室

説明者 今回のように適格基準を満たさず登録をしてしまったという事例は初めてです。

※説明者退室

委員イ 登録後不適格について、解析の対象に含めるかについては事務局と WJOG データセンターで相談して決めるという説明があったかと思うが、その点も含めてコメントはあるか。

委員ロ 含めるか否かについて、委員会として意見を出せる権限があるのか。

委員ロ 権限はあると思う。

委員ロ 権限があるのであれば、事務局に結論を出してくださいと言って、それについて判断しますと委員会としては言うべきではないか。

委員イ プロトコルの 12 章に解析対象集団が定義されているので、それに従って解釈することになると思う。つまり全登録例は本試験に登録された全ての症例、解析対象集団は解析に含めることが不相当であると判断された症例を除いた症例とあるので、本症例は本試験の適格基準を満たしていないというのに該当すると思う。

委員ロ 通常解釈であれば除くべきだということであれば、事務局に結論を出してくださいと言って、それについて判断しますと委員会としては言うべきである。

委員イ 委員会としての選択肢の 1 つめは外すべきと提言すること、2 つめは事務局に結論を報告してもらって再審議ということ。

委員ロ いろいろな事情はあるかと思うが、基本的には外すべきだと思う。

委員イ 委員会の意見としては外すのが適当であるという意見で、事務局の判断の結果がそれと異なる場合は説明を求める。適格基準については、分かりにくい部分があるので、表を追加する等、プロトコルの見直しの対応をお願いする。対応策については事務局からの説明で概ね理解しうる内容だったので、そのようなかたちでよろしいか。

委員ロ この問題の本質は企業中心の臨床試験だとこれまでになかった倫理的な問題が出てくる。誤解された医師が良くないということではなく、患者さんの治療を第一に考えてすぐに治療に取り掛かったということで倫理的には懸命な判断をされたということである。そういったニュアンスが伝わる言い方をしてほしい。それから、このような事例だとこのような試験に参加していると、ご自身の治療の妨げになり得るということなので、貴方は参加しない方が良く、そもそも声をかけないといった判断が実臨床の場では要求されると

	<p>思う。そこまでプラクティスに入れるかどうかについて、委員会が意見を言う権限があるのか皆様に意見を伺いたい。</p> <p>委員ロ 診療と研究はベルモント・レポートで区別すべきであるということになっている。</p> <p>委員ロ であるので、「患者の利益に反する場合は試験に参加させるかについて慎重に考慮し」という一文を委員会からの提案に入れておくべきだと思う。</p> <p>委員イ ごもったもな意見で理想としてはそうなのだが、実際、臨床と研究の狭間で非常に難しい判断が起き得る話である。個別にルール化、一般化するのは難しい。実際には研究者のモラルや総合的判断に大きく依存する部分になる。文章にするのは難しい。</p> <p>委員ロ 「適格性については慎重に判断すべきである。」というのが委員会の意見であると。</p> <p>委員イ プロトコールにもそういった一文を書くということか。</p> <p>委員ロ 載っていないのであれば、載せるべきであると思う。</p> <p>委員イ 元々、研究者として当然判断すべきである内容だと思うが、プロトコールに文章を追加すべきと言うべきか。</p> <p>委員ロ 製薬会社と研究者の理解に隔たりがあると感じるので、プロトコールへの記載が必要かと思うが、皆様の意見がそこまでは難しいということであれば、反対はしない。</p> <p>委員イ 委員会としては慎重に判断すべきという意見を述べる。</p> <p>委員イ 委員会としては今回の症例は除外することが一般的であり、推奨する。事務局としての結論を次回委員会で報告してもらおうということで、継続審査とする。それ以外の部分については承認できるものだった。</p> <p>※説明者入室</p> <p>委員イ 適格基準について分かりづらいことがあって、今回の事例になったということで、対応策について、プロトコールの記載を変更するか表を提示するという説明があり、参加機関への周知も含めてその部分については適切な対応であるという意見です。研究者が取られた対応についても臨床医として正しい判断だと思う。一点、今回の症例について不適格が登録後に判明したということで、対応について検討するという説明であったが、本委員会ではこれは除外するのが妥当であるという意見なので、検討の結果、どのように解析対象を扱うかについて次回委員会で報告していただくということで継続審査とします。</p> <p>説明者 了解しました。</p>
結論・理由	<p>・今回の症例について不適格が登録後に判明したということで、対応について検討するという説明であったが、本委員会ではこれは除外するのが妥当であるという意見なので、検討の結果、どのように解析対象を扱うかについて次回委員会で報告していただくということで継続審査とする。</p>

(2) 疾病等報告について	
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	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+ニボルマブ療法の第II相試験 (WJOG16322G)
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 舩石 俊樹
申請書類の受領年月日	2024年7月31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、関戸 好孝、水野 伸匡、向井 未年子 委員イ：[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] 浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆 委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、小倉 祥子 説明者 (研究事務局) 東邦大学医療センター大森病院 若林 宗弘
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、提出資料に基づき発熱性好中球減少症について説明があった。 委員イ この患者さんは糖尿病等の悪性腫瘍以外の基礎疾患はあったのか。 説明者 なかった。 ・そのほか、委員から特に質問・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) 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	EGFR遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブの第II相バスケット試験
申請書類を提出した研究責任医師等／実施医療機関	名古屋大学医学部附属病院 中西 香企

申請書類の受領年月日	2024年8月1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、関戸 好孝、水野 伸匡、向井 未年子 委員イ：[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] 浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆 委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、小倉 祥子 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	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、COIの変更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。
(4) 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13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、関戸 好孝、水野 伸匡、向井 未年子 委員イ：[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] 浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 稲葉 吉隆 委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、小倉 祥子

	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	<ul style="list-style-type: none"> ・説明者から、提出資料に基づき、研究責任医師の変更、参加医療機関の管理者の変更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。