

令和6年度第6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9月30日(月) 15:00から17:15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、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] 安藤 明夫、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ:[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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 前回のCRBで適格基準違反について重大な不適合報告をさせていただいた。継続審査ということで、今回、統計解析者と研究代表医師で今回の症例のデータをどのように取り扱うかについて、相談したので報告します。本症例はHER2に関する適格基準に違反がございました。プロトコールではHER2陰性である、或いはHER2検査でIHC 2+かつISH提出済みであるということが適格基準と記載されていましたが、本試験ではHER2検査IHCの検査結果判明前に登録され、その後CRCが違反であることに気づいて判明した。本症例を統計解析に含めるかについて、プロトコールの12項目の統計的事項の欄に最大の解析対象集団FASについて記載がある。FASの定義となるが、登録例のうち登録後に本試験の適格基準を満たしていない、登録後にHER2陽性判

明例等が判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例を除いた症例、としている。本事例に関する適格基準に関しては、HER2 陰性である、或いは HER2 検査で IHC 2+かつ ISH 提出済みである、となっている。本症例は登録後に HER2 陰性であるという結果が帰ってきている。結果的には HER2 陰性という基準は、登録後にはなるが満たしており、登録後に本試験の適格基準を満たしていない訳ではないということを確認した。そのため研究代表医師と統計解析責任者と相談のうえ、当該症例は本試験の解析集団の FAS から外すべきではないという結果になった。臨床的にも本症例は解析に含めることが不適當であると判断された症例とは言えないと判断する。そのため、本症例は FAS に含める。

委員ハ 患者さん本人への説明、お詫びは終わっているのか。

説明者 はい。不適合についてご説明し、ご理解いただいている。現在もプロトコル治療は問題なく続けていらっしゃる。

委員ハ 引き続き参加するという意思を示していらっしゃるということか。

説明者 はい。

委員ロ 仮に今回の臨床試験の 98%がこのように手続きミスだったとしても、結果がオーライだから 98%全部を解析に含めるという判断をしたのか。それとも今回の症例は極めて例外的な一例だけなので、ということで容認されたのか、判断の根拠を明らかにしてほしい。

説明者 このような事があってはいけないのが大前提だが、大多数の症例でこのような事があっても、プロトコルと照らし合わせる限りでは、登録後に HER2 陰性が判明しているので、解析対象に含めることが妥当であると考えている。

委員ロ 臨床試験においては、手続きミスはあまり大きな要素ではない、結果に照らし合わせて適格基準との関係で考えれば良いという考えか。

説明者 語弊があったかもしれないが、手続きミスはあってはならないことだと思う。今回のような登録の適格基準違反は減らさないといけない。臨床試験の質の担保というところで、どの試験でもしっかりと適格基準を設けている。事務局としても周知はしているが、減らしていかないといけないと思っている。

委員ロ 98%が手続きミスだったとしても、結果がオーライなら 98%全部を解析に含めるというのは問題だと思う。そうは仰ってみえないという理解でよろしいか。今回は一例だけで、例外であって特別な取り扱いをしたということであれば良いと思う。

説明者 大前提として適格基準違反はあってはいけないことと思っている。98%が手続きミスだったとしたら、試験そのものが信頼性が損なわれてしまうと思う。今回の症例だけだったということもあり、データ解析の対象に含めるのは妥当だと判断している。

※説明者退室

委員イ 登録後不適合の事例で手続きミスはあったが、結果的には適格であったとい

	<p>うこともあり、解析対象に含める。今後こういったことが起きないように対応いただくという内容だった。こういう症例が繰り返し起きるようであれば、試験の信頼性が損なわれるので、そういったことを十分に念頭に置いて試験に取り組んでいただくということで、承認としてよろしいか。</p> <p>委員イ 判断はそれで良いと思う。説明者の説明を確認するためにも、プロトコルがないと判断できない。当委員会で承認したプロトコルではあるが、完全に頭に入っている訳ではないので、見返すことができるよう事務局はプロトコルを添付してほしい。手続きミスは、2例、3例と出てきたら、CRBが止めないといけない。試験グループに改善策を示しなさいということになると思う。</p> <p>※説明者入室</p> <p>委員イ 今回は例外的に登録後不適格という事例で結果的には適格の内容であったということで、例外的に解析に含めて検討することを承認するが、登録手順に関する重大な過失があったことには変わりがないので、こういった症例が続くことのないよう参加施設にも周知し適正な運用をお願いしたい。</p> <p>説明者 了解しました。</p>
結論・理由	・全会一致で承認された。
(2) 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	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
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	<p>出席委員（規則第66条第2項第2号）</p> <p>委員イ：[内部委員] 古平 毅、水野 伸匡、向井 未年子</p> <p>委員イ：[外部委員] 齋藤 英彦、片岡 純</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、小倉 祥子、浅田 知恵</p> <p>欠席委員</p> <p>委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆</p> <p>説明者</p> <p>(研究事務局) 愛知県がんセンター 楠戸 真帆</p>

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	<p>説明者 試験名が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。背景はホルモン受容体陽性で HER2 陰性乳癌の術後薬物療法もしくは術後手術不能。再発乳癌においてアベマシクリブが今広く使用されており、有効性が高いことが知られている。ただ副作用で概ね 8 割の患者さんで下痢が出現し、臨床上で問題になることが多くて減量を余儀なくされている。下痢をコントロールすることが本薬剤を継続する上で非常に肝要です。この下痢を回避すべく、アベマシクリブに起因する下痢に対してロペラミドを予防内服することで、アベマシクリブの減量を回避することを目的として、本試験を考えた。対象が HER2 陰性乳癌の術後薬物療法もしくは術後手術不能で、アベマシクリブを新規で 300mg 導入する患者さんを対象にしている。予定症例数は 80 例、おそらく 1 年前後の期間になると思う。主要評価項目はアベマシクリブに起因する下痢に対してロペラミドを予防内服した場合におけるアベマシクリブ減量症例の割合としている。副次評価項目は、ロペラミドの Day1～28 の総投与量、下痢以外の grade3 以上の有害事象、下痢以外の有害事象によるアベマシクリブの減量した症例割合としている。</p> <p>委員イ ロペラミドを使って止まらない下痢というのは少ない訳で、むしろ便秘になった方が具合が悪いので、下痢はひどくない限り悪くはないと思うが、いかがか。</p> <p>説明者 アベマシクリブの継続において、8 割以上の方が下痢が出る状態です。グレード 3 以上も結構出る。継続内服する薬なので水様便の状態が続くと脱水だったり難しいので、少しでも下痢を止めていかないと、患者さんの命が危ないもしくは安全性に問題があると思うので、ロペラミドの投与は必須だと思っている。</p> <p>委員ハ 説明文書の 6 番の予期される利益および不利益、予期される利益は今のままで分かりやすいが、不利益の所について、最初にこの研究に参加することによる経済的な利益はありませんと書かれているが、最後に書いてあるロペラミドを飲むことで便秘を生じることを最初に書いた方が伝わりやすいのではないかと感じた。何か意図があって、こういうふうに書かれているのだったら教えていただけるとありがたい。</p> <p>説明者 ロペラミド 1 回 0.5 ミリを朝晩で使うような容量ですと、ほぼ便秘はないと考えますので、一応可能性としてあるけども、本当に少ないということで最後に追記する形で記載させていただいた。</p> <p>委員イ 中止基準についてだが、イレウスが 2 症例出た時は中止すると書いてあるが、その他に実際に中止となるのはどういう時を想定されているのか。</p>

説明者 イレウスまで行かなくても、ロペラミドによる非常にコントロールが難しいような便秘の訴えが患者さんからあれば考えたいと思う。

委員イ 登録数設定根拠について、過去の試験の報告から減量される症例の割合が閾値を16%、期待値を7%と設定し、 α エラー0.1、 β エラー0.2。そういう形で症例数設定をしている訳だが、プライマリーエンドポイントは減量した症例数の割合なので、予防投与したからといって減量しなくてはいけない症例も出てくるという仮説。出てこないというのが対立仮説。閾値が16%だと80名中13名位。

説明者 7%だと、5、6人。実臨床における現状は約10%。

説明者 今までのMONARCH試験からのデータから見ると12~18%位で減量しているということなので、それより下であれば有効性ありで考えても良いかと思っている。

委員イ では実際だが、推定値が15%だとしても必ずしもそこに収まるわけではなく、アルファ0.1だった90%の信頼区間で結果を示すことになるが。

説明者 アベマシクリブに対してロペラミドの予防投与をした試験はなく、今回初めて行うが、16%を超えてしまった場合はロペラミドの予防投与は、意味がないということか、

委員イ そういう設定ではないか。例えば立て続けにそういう症例が出現してくれば、例えば80例まで蓄積して10例、12%位だが、信頼区間から考えるともっと上限は大きくなる。そうすると、結果として多分70%の患者さんで可能性のある試験結果となると、そこまで試験を続けてはならないという話になってくると思う。設定根拠の記載を追加してほしい。

説明者 分かりました。

委員ハ この薬はかなり前から臨床で使われており、注意書きの一つに発熱時は使わないという但し書きがあるが、今回はあまり気にしなくてよいのか。

説明者 間質性肺炎の発熱等のことか。

委員ハ いえ。いろんな場面で下痢止めとして使われているが、その発熱時は使わないというような但し書きがあると思うが、それは適用しなくてよいのか。

説明者 おそらく感染性の腸炎等の発熱を意味していると思う。感染症の状態でアベマシクリブの継続はできないので、アベマシクリブができないイコールロペラミドが使えないということになる。

委員ハ 説明書の中の重大な副作用の一番最初にイレウスという表記があり、おそらくその場で医師からは説明を受けると思うが、可能であれば何か近い日本語で追記があると、その後読み返すときにスムーズかなと感じる。また、ショックというのも、そのアナフィラキシーとは違う別のショックが起こることかと思うが、これも少し不親切な表記かなという印象を受ける。

説明者 説明文上はこのように専門用語を使っているが、導入時において、ドクターの診察の後に薬剤師が詳しく説明する際には、もう少し柔らかい言葉で説明をしようと思う。

委員ハ 説明を何度もされても患者が理解していないこともあるので。元々の説明書

は優しく書いておく方が良いかなと思う。

委員イ 患者さんへの説明用紙の中に登録日誌があるが、私自身がもしこれを書くように言われたらすごく分かりにくいと感じた。1 から 28 まで数字があり、下に日付の欄があって、1 日目、2 日目という投与の日数だと思うが、患者さんにとっては不親切ではないかと思う。あと初めてロペラミド 1mg を飲んだ時のチェック欄の下にロペラミド 0.5mg というのが 2 つあって、おそらくこれもその初めて飲んだ後に、定期のベジニオを内服した時に一緒にロペラミドを飲んでチェックを入れるという意味なんだろうなとは思いますが、このあたりについて、患者さんに説明はされるだろうが、もう少し分かりやすい表現にしていだけたらどうかと思う。

説明者 ご指摘、有難うございました。確かに少し分かりにくい部分もあるので、修正させていただきたいと思う。

委員ロ 確認だが、イレウスという表記は変更されるということで良いか。

説明者 分かりやすい表現に変更する。

委員ロ 腸閉塞とインターネットで見ると書いてあるが、イレウスと言って腸閉塞と言わない理由が何かあるのか。つまり腸閉塞だと、イレウスの中で含むことができない例外的な事象があるので、腸閉塞は使えないんだというようなことがあるのか。

委員ハ 無い。イレウスという言葉を選んてしまった。

説明者 であれば、腸閉塞なら普通の人も分かると思う。

※説明者退室

委員イ いろいろ意見があった。ロペラミドを使用する必要性についてということだが、アベマシクリブを使用することでかなり高率に下痢が起こるために必要であるという説明だったかと思う。それから、発熱時の投与に関して、アベマシクリブの投与そのものが中断するので、ロペラミドの添付文書に発熱時は使用を控えるという記載があったということだが、そこは特に大きな齟齬はないだろうということでもよかったか。それから、研究の中止の部分について、イレウスが 2 例起こったところでストップ、1 例で効果安全評価委員会に諮るというストップルールだが、現状の増えていないところを担保するような指標も必要ではないかなという意見があったかと思う。下痢はコントロールされているけれども肝心の減量基準が抑えられていないというところが、途中でもし分かった場合には、それも中止基準に含めるべきではないかという意見があったかと思う。それから同意説明書の予想される不利益で体調的な部分を経済的な不利益よりもまず最初に書いておいた方が良いという意見が一つ。重大な副作用のイレウスとかショックについて、もう少し説明を丁寧にしていただいた方が良いのではないかといった意見があったと思う。

委員イ ストップルールというか。主要評価項目がアベマシクリブ減量症例の割合。実際に 80 症例まで登録されたとして、どういう時にこの試験をポジティ

	<p>ブとするかという判断基準をあらかじめ示していただいた方が良い。普通、記載していただくことが大事だと思う。今回は生物統計課の意見は反映されていないようだが、そういったことも含めて検討いただいても良いのかなと思う。全体の 16%まで達しなければいいんじゃないかというような回答に聞こえたが、そうすると信頼区間の上限というのははるかにそれを上回る数字になって、90%になってくるかなと思う。果たして申請者がそういったことまで理解しているのかと思う。</p> <p>委員イ 最終的に減量基準は何例以上であることというような指標の記載が必要という理解で良いか。</p> <p>委員イ 統計解析をどのように判断していくかということで、エンドポイントはアベマシクリブの減量症例の割合だが、実際このような感じであれば、このように試算できて、まあこの位だというようなことがプロトコルでも記載された方が良い。16%の閾値を上回ってしまえばネガティブ試験になってそれが実際 80 症例になり、登録された時にはどの位になるか。統計学のことを生物統計の先生にコメント、サジェスチョンをいただいた方が良くかなと思う。</p> <p>委員イ 今は安全性のストッピングルールのみで有効の判断をどこの基準に置くかということがはっきりしていない。</p> <p>委員イ あまりにもどんどん減量する症例が出てくれば、試験を続けることの意義が当然早い段階でなくなってしまう。立て続けに減量しなくてはならない症例が出ているにもかかわらず、80 症例まで試験を続けるべきかと言うとそうではなく、早い段階で止めるべきである。</p> <p>委員イ そういった場合は、試験継続の意味がないので、最終的に減量基準は何例以上であることというような指標の記載が必要という理解で良いか。</p> <p>委員イ 次回、対面での継続審査とする。</p>
結論・理由	<p>・アベマシクリブの減量が抑えられていないことが分かった場合の研究の中止基準、説明文書については、患者さんに分かりやすい用語で、経済的なことよりも症状について優先的に記載すること等について、次回委員会で対面で継続審査する。</p>
(3) 終了報告について	
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	5-FU持続静注の投与経路としてのミッドラインカテーテルの有用性探索試験
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 谷口 浩也
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	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、向井 未年子

の氏名	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] 安藤 明夫、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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	・説明者から、提出資料に基づき、①試験の概要②結果の要約（対象者の背景情報、安全性、有効性）について説明があった。 ・委員から、患者の満足度が高いということだが、何に満足しているのか質問があった。これに対して、説明者からは、過去の点滴治療と比較して差し替えも減る等、総合的に満足してもらえたようだった旨の回答があった。
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) 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8月19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、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] 安藤 明夫、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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。

氏名	
審査意見業務への関与に関する状況	
議論の内容	<p>説明者 登録後に不適格が判明した。2024年8月19日、元々S状結腸がん術後、多発肝転移術後、多発肺転移術後の方でBev+FOLFOXIRIを投与していたが、その後、病状が悪化したため全身化学療法の候補としてBev+ロンサーフを行うことになり、担当医がPRABITAS試験の適格であると判断し、同意書取得をし、登録を行った。登録直後にRAS野生株で抗EGFR抗体薬を投与していないということで担当医が気づき、選択基準を満たしていないということで、重大な不適合として事務局に報告があった。プロトコル治療開始前だったため、患者さんに対する安全性に影響はないと判断する。不適合が発生した理由としては、遺伝子型に応じて抗EGFR抗体薬を投与しなくてはならない患者さんであるが、登録前のカルテ確認が不十分だった。再発防止策は、症例登録前に、カルテにて適格性を十分に確認すること。また、当該医療機関では本試験のCRC等の支援はないため、診療の状況にて可能であれば、看護師等とダブルチェックを行う。医療機関および症例の取り扱いについては、患者さんに本試験中止の説明をし、今後は本試験の従来法と同様のBev+ロンサーフの治療を開始する。</p> <p>委員イ どうしてこういうことが起こったのか。</p> <p>説明者 遺伝子型に応じて、一部、薬を投与しないとこの試験の適格にならないが、担当医の間違った思い込みで投与したであろうというところで、登録直後に念のため確認したところ、投与していなかったと判明した。</p> <p>委員イ プロトコルは比較的シンプルで、記載が分かりにくいとか判断に迷う内容ではない。当該医療機関にはCRCがおらず、担当医の思い込みで勘違いされた。この試験については、重大な不適合が少なからず発生しており、試験の運用上、重大な懸念が指摘されても仕方ない状況となっている。研究責任者側の取り組みが、試験の継続にとって重要なポイントになると感じている。</p> <p>委員イ 今回の報告と次の不適合も選択基準6の見落としとなっている。確かに選択基準はシンプルに書かれているが、そこの落としが続くということは、何か構造的に問題があるということ。それから、ダブルチェックがそもそもされていないのではないかという思いを持った。選定基準をアルゴリズムにする等、確実に判断間違いがないような仕組みを作っていただく必要があるのではないか。</p> <p>説明者 同じ選択基準6で引っ掛かって、事後不適格となった症例が最近出ているので、対策として登録時にEDCで選択基準をはい、いいえでクリックして基準を満たしているかチェックしていただく訳だが、基準ロックの所について、これまでは1つの設問ではいいえをまとめて選んでいただいていたが、それに加えて5つの薬品毎にチェックを設けることで、登録時に担当医に投与歴があるかをダブルチェックをしてもらえる仕組みにさせていただく形</p>

で、今、進めている。これによりこのパターンの不適合は減ると思っている。

※PRABITASの重大な不適合報告3件については、一括で説明後、審議が行われた。

委員イ 今、何例が登録されて何例が登録基準に関連する不適合が発生しているのか。

説明者 先週末時点で510例程登録がされて、重大な不適合報告は5例程だと思う。現在、各施設に問い合わせ中だが、同様に選択基準6を満たしていない可能性がある症例が数例ある。数が増えてきたので、EDCでの対応をさせていただく。次の日曜に一旦、EDCを止めて改訂作業をさせていただく。

委員ロ 改定内容だが、先程の説明では今後はこういうふうな。提案したいということで、再発防止策に関してこうするのではなく、こうしたらどうかという提案をするのに止めているような表現だったが、改訂内容もそのような提案という形でまとめられるのか。

説明者 提案というよりも確実にそれを選んでもらわないと登録できない仕組みにする。

委員ロ 再発防止策としてはこれで大丈夫だという感じなのか、他にもこういうことが考えられるというものがあるのか。

説明者 この改訂により事後不適格は減ると期待しているし、加えて選択基準6を見落とさないようにしてください、という呼び掛けとEDCの内容も変わったので、それを着実に確認して登録を行ってください、という周知をする。

委員ロ 試験の信頼性の担保ということを明確に打ち出すことによって、皆さんの危機意識に十分に訴えかけるように周知していただきたい。

説明者 ご指摘のとおりかと思うので、そのようにさせていただく。

委員ロ これによりかなりヒューマンエラーは防げるかと思うが、日赤の症例は防げないように思われる。

説明者 治療自体の勘違いなので、こういったものは今回の対策では難しいかもしれない。

委員イ 日赤の症例は、施設側で事例が起きた背景を詳細に分析して、対応策について事務局に報告してもらった方が良い。適切に評価し、発生を予防することは可能かと思う。当院の症例については、研究代表の施設として規範となるべきところであるので、深刻に受け止め、体制を見直していく必要がある。

委員イ 日赤の症例は、レジメンを使用する時にA群、b群、別々のがあるのか、従来法があって、それを都度修正をしているのかということも確認してほしい。

※説明者退室

委員イ PRABITASに関する重大な不適合報告が3施設から3件出ている。2件は選択基準6について薬剤の投与歴についての認識が誤っていたというもの、もう1件は割り付けられた治療群が誤って採用されてしまったというもの。事務

局からは EDC の改訂を次の日曜に予定している旨の説明があった。現状、全症例の 1%程度で重大な不適合が発生している深刻な状況と理解している。試験の継続も検討せざるを得ない状況かと思う。その辺りも含めて審議をお願いしたい。

委員イ 次の日曜に EDC の改訂を予定しているということであるが、まず一旦止めて EDC の改訂をしても良いのではないか。

委員ロ 同様の事例が複数発生しているので、緊張感を持ってもらうために、一旦短期間の停止をすることでうまく行くのではないか。

委員ロ 今すぐ止めるという気持ちも分かるが、一旦止めてまた再開するというメンテナンス期間も必要なので、次の日曜という動きがない日を選ぶというのは合理的だと思う。また、EDC の改訂等の周知だけでなく、不適合が発生した原因究明を十分に行ってほしい旨も伝えた方が良い。

委員ハ 研究責任者から今回のように相次いだ原因をどう考えているか報告が必要かと思う。例えば同じような試験がいくつかあってごちゃごちゃになってるんじゃないかとか、中堅の現場のドクターが今まで以上に忙しくてケアレスミスに繋がりやすい状況にあるとか。一つ一つ、登録の手順を見直すというだけじゃなく、それぞれの職場が抱えている問題も含めて、研究責任者としてどう考えるかというようなご意見がいただければいいのかと思う。

委員イ 1 例目は未然にはあったが、2 例目は治療が入ってしまっていて、3 例目は別の治療をしてしまったということで患者さん側の方にも不利益が発生してしまっている重大な状況であるので、分析や対策を詳細にそれぞれの施設からさらに報告いただくことは必要かと思う。そのうえで、試験の信頼性を保つために危機意識を持ってどのように取り組んでこういう事例を極力発生しないようにするかということ意識づけしたり、対策をすることが必要だと思う。

委員イ この試験の特徴でもあるかと思うが、毎日のように同意取得をされているだろうことを考えると、混乱を最小限に止めつつ、引き締め直すということで、次の日曜に改訂作業を行うことは妥当かと思う。

委員ロ 止めたくはないが、事の深刻さを自覚していただくためには止めて、止めないといけないほどの深刻なことなんだと認識してほしいというのが一つと原因分析をしてほしいのと、それから研究責任者がどういう意見をするかというまとめを求める。文言の調整をしっかりとしないといけないと思うので、そういう点からしても、週末にその作業をするのが適切だと思うので、今即時とは言わないが、明日、明後日あたりに一旦止めて、週末に調整して、新しいプロコールで月曜から始めたい。その際にはということで、事の深刻さが分かるという文言と原因分析してほしいということと再発防止策が、今提案されただけでは、不十分でさらにということで考えられるか。研究責任者はこのような事態について今後運営するにあたってどういうふうを考えているかという 4 点をはっきりさせるような文章を、月曜日に新たなプロトコルとともに出してはどうかと思う。

委員イ 継続審査になると思うが、書面を委員長が判断する簡便審査か、次回、対面

	<p>審査を行うか。</p> <p>委員ロ 今回の事例の性質上、委員長に委任する形になると思う。この試験の特徴でもあるかと思うが、毎日のように同意取得をされているだろうことを考えると、混乱を最小限に止めつつ、引き締め直すということにて、次の日曜に改訂作業を行うことは妥当かと思う。</p> <p>委員イ 各施設ごとに背景の分析は必要なので、各研究責任医師からの書類の提出と、それを受けて研究代表医師が今後のこの試験を適正に運用していくにあたって、どのように進めていくかという報告も提出してもらおうということが良いか。</p> <p>委員ロ それぞれの医療施設の事情があると思うので、報告は研究代表医師からのみ提出してもらおうのが現実的だと思う。</p> <p>※説明者入室</p> <p>委員イ それぞれの施設の背景の分析をし、それを研究代表医師の方で取りまとめて、こういった重大な不適合が頻発してしまっているため、試験の継続にも重大な事案が起きている危機的な状況だということを認識していただいた上で、対応について報告してください。EDC を変更するという提案をいただいているが、それで十分ではないというところが当 CRB の意見でもあります。それぞれの施設の背景について、もう少し詳細な報告が必要であり、それを研究代表医師がとりまとめることと、重大な不適合が頻発しているということで、試験の信頼性に関して疑念を生じ得ない言えないような状況ではあるので、その対応策について、書面で報告いただきたいということで継続審査とする。次回 CRB での対面審査ではなく、委員長が内容を確認する簡便審査とする。週末に対応いただくということで、それ自体は、その予定で進めていただきたいと思うが、参加施設にこういった不適合事例が連続して起こってきているということで、試験の継続に関してかなり CRB で懸念する意見があったということ、参加施設にも伝えていただき、登録に際しては、より適切な運用をしていただきたいということを研究代表医師から参加施設に早急に伝えていただきたい。</p>
結論・理由	<p>・継続審査とするが、研究代表医師の対応策等についての書面報告を委員長が確認できれば、次回は簡便審査とする。</p>
(5) 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	<p>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)</p>
申請書類を提出した研究責任医師等／実施医療機関	<p>愛知県がんセンター 谷口 浩也</p>

申請書類の受領年月日	2024年8月29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、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] 安藤 明夫、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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 当院の症例。こちらも選択基準6を満たさないということに、事後に気付いたというもの。2021年から切除不能大腸癌に対して一時治療が行われ、今年1月から二次治療としてイリノテカン単剤療法を施行するも増悪が確認された。7月17日に担当医から本試験について説明、文書による同意が取得された。同日よりFTD/TPI+ベバシズマブ療法開始となった。この症例については、ベバシズマブの投与歴がなく、選択基準6を満たさないということに治療開始後担当CRCが患者の臨床情報を確認する際に気づいた。こちらも選択基準6を十分に確認せずに登録が行われたことが背景になっている。再発防止策としては、主にEDCの設定をより詳細に各薬品について投与歴があるかどうかを確認するという形で、担当医自身でダブルチェックを強化してもらおう。また、当院はCRCもいるので、ダブルチェックできるよう配慮したい。 ※PRABITASの重大な不適合報告3件については、一括で説明後、審議が行われた。審議内容については(4)に記載。
結論・理由	・継続審査とするが、研究代表医師の対応策等についての書面報告を委員長が確認できれば、次回は簡便審査とする。
(6) 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+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	愛知県がんセンター 谷口 浩也

等／実施医療機関	
申請書類の受領年月日	2024年9月4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、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] 安藤 明夫、小倉 祥子、浅田 知恵 欠席委員 委員イ：[内部委員] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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 名古屋第二日赤の症例。2021年から切除不能大腸癌に対する全身化学療法が開始され、2024年6月に文書による同意を取得し、同日登録し、FTD/TPI+ベバシズマブ療法が開始された。割り付けがA群だったが、担当医の誤認により、FTD/TPI+ベバシズマブ療法のB群が開始された。2020年8月21日に気づき、事務局に報告された。背景としては、担当医が割り付けされた群を勘違いしたために、誤ったプロトコル治療が開始された形になるので、割付された時に群がパソコンに表示されるので、プロトコル治療を開始する時に確実に確認していただいた上で、治療を開始いただくというような形になる。施設の状況が許せば、担当医と研究責任者で割付結果に関してダブルチェックを行った上で治療を開始するのが望ましいと考えている。本症例の取り扱いについては、9月2日に患者本人に説明し、プロトコル自体は中止しているが、実地診療として同じ治療を継続している。 ※PRABITASの重大な不適合報告3件については、一括で説明後、審議が行われた。 審議内容については(4)に記載。
結論・理由	・継続審査とするが、研究代表医師の対応策等についての書面報告を委員長が確認できれば、次回は簡便審査とする。
(7) 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9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、水野 伸匡、向井 未年子 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] 関戸 好孝、稲葉 吉隆 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	<p>・説明者から、提出資料に基づき、登録期間の延長、厚生労働大臣への報告の誤記の修正、研究責任医師の連絡先の変更、研究実施医療機関の追加、試験実施計画書の改訂等について説明があった。</p> <p>委員ハ 説明文書の適格性の確認には、「以下のような抗がん剤による治療を行なったことがある方 フッ化ピリミジン系抗がん剤、オキサリプラチン、イリノテカン など」と記載があるが、実施計画書の患者の選択基準には「フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、血管新生阻害薬、抗EGFR抗体薬（RAS 野生型のみ）の全てに投与歴がある」と記載があるので、誤解を招かないためにも説明文書を修正した方が良いのではないかと。</p> <p>説明者 その通りであるので、より確実な登録につながるよう次回、対応する。</p> <p>・そのほか、委員から特に質問・疑義はなかった。</p>
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。