

臨床研究審査委員会議事録

日時：令和元年7月23日（火） 15:30 ～ 17:00

場所：医学部管理棟5階 大会議室

出席者：（1号委員）横井 英人（委員長）、土橋 浩章、田岡 輝久、谷岡 哲也

（2号委員）植松 浩司

（3号委員）中野レイ子、谷 智子

欠席者：田宮 隆、鈴木 康之

陪席者：國方臨床研究支援センター助教、間島臨床研究支援センター助教、藤原企画調査係長、吉川企画調査係員、濱野研究支援・国際担当職員、水野臨床研究支援センター事務職員

〈議 事〉

会議に先立ち今回の審査事項に関して、審査意見業務に関与することができない委員がいないことが確認された。また前回委員会の議事録の確認が行われた。

【審議事項】

（1）疾病等報告（特定臨床研究）

1. 整理番号： 2018CRB001

事務局受理日： 2019年6月24日

研究課題名： RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療
FOLFIRI＋ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験

研究責任医師名： 腫瘍内科 教授 辻 晃仁

実施医療機関の名称： 香川大学医学部附属病院

評価書を提出した技術専門員の氏名： 該当無し

説明者：該当無し

申請内容である疾病等報告1件（資料1-1）について、委員長より説明があり、審議を行った。内容は以下のとおりである。

（1号委員より）

・特になし。

(2号委員より)

- ・特になし。

(3号委員より)

- ・特になし。

以上の審議の結果、「承認」となった。

2. 整理番号： 2018CRB005

事務局受理日： 2019年7月10日

研究課題名： RAS 野生型進行大腸癌患者における FOLFOXIRI+セツキシマブと
FOLFOXIRI+ベバシズマブの最大腫瘍縮小率 (DpR) を検討する無作為
化第Ⅱ相臨床試験

研究責任医師名： 腫瘍内科 教授 辻 晃仁

実施医療機関の名称： 香川大学医学部附属病院

評価書を提出した技術専門員の氏名： 該当無し

説明者： 腫瘍内科 教授 辻 晃仁
がんセンター 助教 大北 仁裕

前回からの継続審査となっている疾病等報告1件(資料1-2)について、委員長より、本試験における2件目の死亡例についてこれまで第1報から議論を行っているが、研究チームとしての対応について疑問点があり、前回の議論を踏まえて継続について審議を行う旨説明があった。審議内容は以下のとおりである。

(1号委員より)

・ホモまたはダブルヘテロの登録禁止という効果安全性評価委員会からの勧告に対して、*6ホモ多型変異のみに限定して新規登録中断のレターを出したのはなぜかという質問があった。

それに対して説明者から、*6ホモ、*28ホモ、*6*28のダブルヘテロの3つがリスクが高いことが知られており、その中でも日本人において*6ホモは特にリスクが高いと考えられている。どこまで対策を講じるべきか専門家で考えた上で、今回は疾病等が発生した*6ホモに限定して対応を行った。通常、治療関連死は50例で2例発生すると試験中止を視野に入れた検討が必要と考えられるが、本試験は300例を超えた時点で1例という状況ではある。効果安全性評価委員会の勧告があったため、*6ホモについては対策が必要と考え

た。この対策を講じることで本試験は安全に継続することが可能であるという説明があった。

- ・*6ホモの遺伝子を持っていると明確に結果がでてるのは、4月に報告があった症例であり、今回の報告対象症例に関しては、遺伝子検査を行っていないため原因が特定できないのではないか、という意見があった。

それに対して説明者から、通常臨床で本遺伝子検査を実施していない施設が日本には多くあるのが現状で、遺伝子検査は推奨にとどめて本試験を実施している経緯がある。今回の症例に関しては、遺伝子検査を行っていない以上原因がわからないというところは否定できないが、1例発生したのが*6ホモであったこと、一般的にも*6ホモがリスクが高いという部分を考えて今回の対応に至ったという説明があった。

(2号委員より)

- ・必ずしも遺伝子検査を行わなくても良いとする理由としては、通常臨床で遺伝子検査を実施していない施設が多いからであると考えてよいのかという質問があった。

それに対して説明者から、標準療法は160mg/m²のイリノテカンで規定されているが、本試験では日本人の安全性を確認する第1相試験を行った上で、遺伝子検査を行わない状態でも150mg/m²のイリノテカンであれば、安全に試験を実施できるという結果に基づいて現在の試験になっている。前試験及び本試験の現在までの結果を考えても安全性に大きな問題はないと考えているが、遺伝子検査に有用性はあると思われることから、遺伝子検査実施を推奨するという形で本試験を実施しているという説明があった。

- ・遺伝子検査を行わない、また行っても治療計画を変えないという施設があるというのは、遺伝子検査の結果は影響を与えないということか質問があった。加えて、現在の本試験の状況について質問があった。それに対して説明者から、本遺伝子検査の実施状況に関して世界の状況などもあわせて説明があり、欧米では検査の実施はしないが、アジア人特に日本人では副作用を軽減する効果があると報告しており、日本で発達したゲノム診療に基づいた毒性の軽減を図る試みである。本試験については、研究計画書の変更は行っていないが、全施設宛てのレターにより、新規登録の際は遺伝子検査を行うことし、*6ホモである場合は、登録を行わないこととしている現状について説明があった。

(1号委員より)

- ・遺伝子検査は推奨として本試験を実施していたが、実際には8割程度が遺伝子検査を実施されていたということが確認された。また、提出されている報告書を確認する限り、遺伝子検査の結果が及ぼす有害事象の発生頻度や重症度は大きいものではないが、過去のエビデンス等に基づき、安全性を考慮するものとして今回の対応が行われているものであることが確認された。

・本試験は臨床研究法施行前から実施されているものであり、効果安全性評価委員会と認定臨床研究審査委員会がそれぞれで審査を行っている状態であることが確認された。また、効果安全性評価委員会の審査結果は、今回の症例は、UGT1A1遺伝子を有していた可能性が高いため遺伝子検査の実施を勧告するというものであったが、今回の疾病等報告の内容からそのように言い切ることについては、科学性が妥当か、イリノテカンの特異的な症状発現と言い切れるのか、医学的な根拠が不足しているのではないかという意見があった。

それに対して説明者から、抗がん剤治療の中では原因の判らない死亡が多い。60日以内の死亡は全て治療関連死として考える。今回もそうであり、全ての薬剤に関連するわからない範囲のものである。医学的に正しいと思われる介入であると理解した。遺伝子多型があるとリスクが高いことがこれまでに分かっているため、今回対応可能となるのは遺伝子多型に関することだけである。これまでの経験のパターンに適合するためリスクを減らせる対応を行ったという説明があった。

・現在、本試験の新規登録は既に完了していることが確認された。

・本試験の中で、遺伝子検査を推奨という形で取り入れた目的は安全性を担保するためか。認められていない遺伝子検査を発信するためのアウトカムかについて質問があった。

それに対して説明者から、遺伝子検査は過去のエビデンスから有用性があると考えていたため、イリノテカンの投与量を減らすことで安全性を担保できるという判断から、遺伝子検査は推奨としているという説明があった。

・今回の疾病に関してこのような結論になってしまった原因のひとつは、被験者本人が次治療への影響を恐れて容態の悪化を隠していた点にある。これについては、被験者が容態の変化を伝えることの重要性や抗がん剤の危険性などに関する理解が不十分であったと考えられるため、現在プロトコル治療を実施している被験者に対して迅速に情報を伝えることが重要であると考ええる。

今回に関しては、手続きに時間がかかる説明文書の改訂は不要とし、容態の変化はすぐに申し出るように被験者と意識共有を行っておくように、参加施設に対して速やかに周知を行うこととしてはどうか、という意見があった。

・効果安全性評価委員会の勧告書の内容がわかりづらいため、今後はもう少し詳しい内容で記載をお願いしたいという意見があった。

(2号委員より)

・今回の対応としては、入院期間を延長したり、検査の実施等もしているが問題はないものであったのかという質問があった。

それに対して説明者から、通常、入院をしない場合も多いなかで、今回はかなり慎重に治療している。このような結果になってしまっているため、全く問題がないとは考えていないが、施設として、できる限りの対応はしていると考えており、大きな問題があったとは考えにくいという説明があった。

- ・入院期間の延長や検査の実施など研究者が自主的に行っている部分が研究計画書にも関係してくるのであれば、変更の手続きが必要になる可能性があるのではないかという意見があった。

それに対して、1号委員から、施設間での格差が大きいこともあるため、研究計画書の変更は難しいのではないかという意見があった。

(3号委員より)

- ・試験期間であれば、研究責任医師としては途中で結果のデータを見ない、研究計画書の内容は変えないという認識でよいか質問があった。

それに対して説明者から、今回提出しているような詳細なデータは見ないことにしているが、安全性等を考えて途中で研究計画を変更する必要性が生じる可能性は否定できない。そのため、必要な情報は研究関係者や効果安全性評価委員会で確認を行い、対応を行う体制であるという説明があった。

- ・患者さんの家族に対しても、患者さん本人に容態の変化があった場合は、医師に報告することなどは説明ができているのか確認があった。

それに対して説明者から、家族と一緒に来院されている場合はもちろん説明を行うが、全国、特に都市部の病院では患者さん1人で来院されるのが当たり前になっているという施設も存在しており、家族に対しては説明が難しい場合があることが説明された。

- ・各施設に送付しているレターでは今回の事例に関する対応の最終判断は認定臨床研究審査委員会の審査によるとされているが、こちらからはどのような形で結果を返す必要があるのかという質問があり、1号委員から研究計画書等の変更が必要かどうかなど、認定臨床研究審査委員会の判断を待っていると考えられる点については、わかる形で結果を返す必要があるという意見があった。

質疑応答の後、説明者は退席し、委員会で審議を行った。審議の結果、「承認」となった。また、審査結果に加えて、以下の内容を委員会からの意見とすることとなった。

ア. 今回の疾病に関して、最終的に被験者の死亡という結果になってしまった原因のひとつは、被験者本人が次治療への影響を恐れたことにより、容態の悪化が医師に報告されなかった点にあると思われる。これについては、被験者が容態の変化を伝えることの重

要性や抗がん剤の危険性などに関する理解が不十分であったと考えられるため、現在プロトコル治療を実施している被験者に対して、容態の変化等はすぐに医師に申し出るように被験者と意識共有を行っておくように、参加施設に対して速やかに周知を行うこと。

- イ. 効果安全性評価委員会の勧告内容及び勧告内容への対応など、報告を受けた内容については十分な科学的合理性があるとは読み取れないものである。認定臨床研究審査委員会は、領域の専門家だけで構成されているわけではないため、今後の疾病等報告においては、十分な科学的合理性をもって報告をしていただきたい。

(2) 変更申請（特定臨床研究）

1. 整理番号： 2018CRB001

事務局受理日： 2019年6月24日

研究課題名： RAS 遺伝子野生型切除不能進行・再発大腸癌における二次治療 FOLFIRI＋ラムシルマブ併用療法の第Ⅱ相試験

研究責任医師名： 腫瘍内科 教授 辻 晃仁

実施医療機関の名称： 香川大学医学部附属病院

評価書を提出した技術専門員の氏名： 該当無し

説明者： 該当無し

変更申請（資料2-1）について、委員長より説明があり、審議を行った。施設の追加、各施設の管理者許可の取得、研究責任医師の変更等の内容である。審議内容は以下のとおりである。

（1号委員より）

- ・特になし。

（2号委員より）

- ・特になし。

（3号委員より）

- ・特になし。

以上の審議の結果、「承認」となった。

2. 整理番号： 2018CRB004

事務局受理日： 2019年6月20日

研究課題名： 根治療法後に再発を来した非転移性の去勢抵抗性前立腺癌に対するエンザ
ルタミドの臨床効果および安全性の検討（JCASTRE Zero）

研究責任医師名： 腫瘍内科 教授 辻 晃仁

実施医療機関の名称： 香川大学医学部附属病院

評価書を提出した技術専門員の氏名： 該当無し

説明者： 該当無し

変更申請（資料2-2）について、委員長より説明があり、審議を行った。疾病報告マニュアルの改訂、各施設の管理者許可の取得等の内容である。審議内容は以下のとおりである。

（1号委員より）

・特になし。

（2号委員より）

・特になし。

（3号委員より）

・特になし。

以上の審議の結果、「承認」となった。