

第 12 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 4 月 8 日 (月) 15 時 30 分~17 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第Ⅱ相臨床試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 消化管外科 (2) 中島 雄一郎

実施医療機関 : 九州大学病院含む 57 施設

実施計画受領日 : 2019 年 1 月 22 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「継続審査」 (簡便な審査) 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第Ⅱ相臨床試験

(消化管外科 (2) 中島 雄一郎 医師より指示事項への対応についてご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

申請者 : 説明同意文書 4 頁のところの、「この試験の目的」ですが、こちらに大幅な加筆をしております。内容としましては、前回ご指摘いただいた内容で、この試験の意義がわかりにくいということに加えて、乳癌の同等性・同質性に対する胃癌における臨床試験のデザインのお話がございましたので、詳しく説明をさせていただきます。

イ 1 : 最初の指摘に対しては、今おっしゃったところですね。あと、課題名に関しては、「トラスツズマブ BS「NK」の第二相探索試験とすること」というのは非常に難しいということですね。

申請者：そうですね…。課題名を変えることが困難な事情の一つと致しましては、手続き上の問題を含めてなのですが、既に複数の医療機関にはこの臨床試験の名前で審査の準備を進めてもらっているところですので、この状況で変更というのは難しいということがございます。もう一つの事情と致しましては、この試験は私共が考えたものではなく、JCOG や WJOG など日本を代表する臨床試験グループで、このトラスツズマブ BS に関する臨書試験をしなければいけないという話し合いをした結果、今回我々が請け負うことになったという背景がございまして、課題名を変更するとするとこれらのグループにも説明をする必要が生じます。そうなりますと、「探索」という二文字を追加するだけのことはあるのですが、手続き上難しいということと、患者さんに対しても「探索」という言葉が入りますと、最近の癌の研究では「第二相試験」と言うことが多くなっておりまので、あえて「探索」という二文字がつくことで、治験のような誤解を招きかねないということもあります。課題名をそのままにさせていただく分、説明文書ではこの試験について詳しく記載を致しましたので、課題名についてはこのままでいかがでしょうか…というご提案になります。

イ 1：わかりました。それから、三番目の指摘についてはいかがですか？

申請者：はい。説明文書の4頁、上から7～8行目に記載させていただいております。そして、最後のご指摘について、こちらは前回わたくしの理解が不十分のまま、「削除します」と申し上げてしまいました。KEW という会社につきまして改めて確認を致しましたところ、知財の関係でこの会社にデータが渡る可能性があるとのことでしたので、このまま残させていただければと思います。

イ 1：ありがとうございました。それではご意見やご質問がございましたらお願い致します。

イ 1：これは「探索」をつけなければいけない、ということよりも、試験の題名からイメージする試験の目的がそのまま伝わるか、ということでした。しかし、変更は非常に難しいということですね。

あと、先ほど、この試験は複数の機関で審査準備をしているとおっしゃっていましたが、CRB はここ（九大）でしかないですよね？

申請者：はい。もちろんです。CRB で承認を得てから全施設へ、そして試験開始となります。しかしながら、臨床試験の場合、手続きは同時進行を進めておりまして、「このような試験を企画している」というようなことを参加施設に根回ししております。施設も多くなりますので、スケジュールの都合上このようなかたちになったという状況です。

イ 1：わかりました。

ハ 2：同意説明文書の作成日は1月18日で正しいですか？

申請者：ここも修正した方がよいということですね。

ハ 2：指摘を受けたものをいつ修正したのか…。

申請者：こちらは承認日で統一して変更するものと思っていたのですが…。

ロ 1：最終版の日付が正しいと思います。

申請者：承認された日に合わせて全て書き直すということですね。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 1：もう一度教えてください。承認された日に説明文書を作るということですか？

申請者：私も厳密なルールは知らないのですが、今回のこの回で再度ご指摘を受ける可能性がございますので変更はしておりません。正式には承認をいただいた日の日付になると理解しておりましたが、ルールがあるのであればそちらに従います。

イ 1：プロトコルの日付はいつになりますか？

申請者：プロトコルは変更になっておりませんので、おそらく以前のままだと思います。

イ 1：そうですね。この資料を提出された日で良いですね。

申請者：わかりました。

イ 1：他にはよろしいでしょうか。

イ 1：ありがとうございました。

申請者：ありがとうございました。

(申請者退出後)

ハ 2：前回 CRB にかかった日付と、同意説明文書の日付が合っていないので、管理ができるのか気になりました。

ロ 1：しかもこれは Ver.1.0 になっているけど、修正が入ったわけだから Ver.も変えなくてはいけませんよね。説明文書は修正がたくさん入っていますから。

イ 1：よろしいですか？今回は何も修正はないので、この資料を提出した日になりますね。

イ 1：これは「同等性試験」というような言い方で審査にかかったので、わかりにくい点がありました。しかし、認められている方法なので、患者さんに対する新たなリスクはないわけですから、承認ということでもよろしいでしょうか。

全 員：はい。

【指示事項】

- ・説明同意文書の日付を最新版の提出日にすること。（誤記修正に係る簡便な審査にて対応）

第 12 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 4 月 8 日 (月) 15 時 30 分～17 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウイング棟 6 階 613 会議室
議題 : エドキサバンとプラスグレルの臨床応用

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

医療法人相生会 墨田病院

実施医療機関 : 医療法人相生会 墨田病院 (単施設)

実施計画受領日 : 平成 31 年 2 月 21 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、
真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

エドキサバンとプラスグレルの臨床応用

(提出された資料に沿って事務局より報告を行った。)

【 質疑応答 】

事務局 : 本件は、前回の審議の際に、「東京からわざわざお越しいただくに及ばない」ということがございました。このことを申請者側へお伝えを致しましたら、「お言葉に甘えて」ということでしたので、本日は書類のみでご審議いただくかたちとなっております。

イ 1 : はい。わかりました。

イ 1 : この案件も 2 度に渡って議論をしていきました。前回の指摘としては、資料の 5 頁にございますとおり、「臨床研究の背景に記載されている内容を、説明文書と一致させること」「BMI の基準を日本の基準と一致させて、18.5 から 25 までにすること」それから、「選択基準の中に eGFR 値 60 以上の方を入れること」、説明文書の方では内容の整備について指示がでております。

次の頁には変更一覧がございます。4 番目に書いてある BMI 値ですが、こちらの指示通りに変更されています。それから 5 番目に書いてある eGFR の推算式ですが、除外基

準が 60 未満の者ということで、こちらも指示通りに修正されております。

あとは、高齢男性の 65 歳以上 80 歳以下とした根拠を示されております。

エドキサバンの特定使用成績によると、エドキサバンを使用している患者全体に対して、65 歳以上の高齢者が多くを占めていると、エドキサバンとプラスグレルの併用は冠動脈疾患を発症した高齢者が主な投与対象者となるため、実際の臨床実態に合わせて高齢者を対象とし、ばらつきを考慮して男性のみとした、ということで説明されております。

ロ 1：説明文書 21 頁の「臨床研究への参加と撤回について」の箇所はいかがでしょう。

イ 1：それは説明文書の変更点一覧のところに書いてありますね。

事務局：説明文書の変更点一覧は別に綴じております。

イ 1：撤回に関することと、中止に関することをわけて記載していただいております、あなたの都合で、あなたが試験を撤回するという内容が 10 項に書いてあります。11 項は試験全体に関係することで、色々な事情で試験を続けられなくなる場合があるということで書かれています。

イ 1：これは雛型で書き分けられていないのでしょうか。

事務局：雛形では分けて記載するようになっております。

イ 1：こちらから指摘した点は全て修正されているようですが、ご意見がございましたらお願い致します。

イ 1：今回はもういいですが、課題名が簡単すぎますね。課題名を見れば「何が目的でどうする」ということが読み取れるようにしてほしいのですが、この研究の課題名は何をしたいのかがわかりません。

事務局：対案をお示しいただければ、誤記対応で修正可能ではありますが…。

イ 1：先方も事情があるかもしれないでしょう？簡単に修正できない可能性があるのですが、今回はこれで良いです。

イ 1：承認ということでよろしいでしょうか。

全 員：はい。

第 12 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 4 月 8 日 (月) 15 時 30 分～17 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学地域医療教育ユニット 貝沼 茂三郎

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 3 施設

実施計画受領日 : 2019 年 3 月 28 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「継続審査」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験
(研究責任医師 貝沼 茂三郎医師より資料沿ってご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

イ 1 : ご意見がございましたらお願いいたします。

ロ 1 : 研究計画書の 42 頁に九州大学病院・福岡大学病院・大分大学病院との研究責任医師・研究分担医師が書いてあるのですが、41 頁には研究事務局・個人情報管理責任者として貝沼先生、メタボローム解析として株式会社ツムラが書いてあります。説明文書の 10 頁 17 項を見ましても、ツムラが単に医薬品を提供するだけではなく、「メタボローム解析は株式会社ツムラで実施されるため、生体試料の一部は株式会社ツムラに送付され、保管されます。分析終了後は適正に廃棄します」と書いてあります。そうしますと、株式会社ツムラは単なる研究協力者ではなく、研究の実施体制に入っている気がしますが、患者さんの説明文書の実施体制には、九大と福大と大分大学しか書かれていま

せん。何が言いたいかと言いますと、研究計画書の実施体制と説明文書の実施体制が異なっているということです。特に、株式会社ツムラが何の役割をするのか、ということをお聞かせください。

申請者：はい。株式会社ツムラは試薬を無償で提供するという役割と、探索的研究という意味で、メタボローム解析をお願いする予定にしております。それらは「協力者の範疇である」という認識でしたので、このような記載になっているのですが…。

イ 1：これはツムラでなければ測定できない項目等があるのですか？

申請者：外部へ依頼したらできることではあります。どうしてもツムラでなければできないということではありません。

ロ 1：穿った見方で申し訳ないのですが、薬剤を提供しているツムラ自体が解析するということに違和感があります。「ただ薬を提供する」という書き方の部分もあれば、そうではない部分もあって、わかりにくいです。客観性が保たれるのでしょうか…。

イ 1：そこはやはり気になりますね…。データの解析をツムラへ丸投げするようなことを書いてあると、疑いを持つ方もおられると思いますので、できれば全くの第三者、外部の業者に頼まれた方が良いかもしれません。ツムラだと無償で解析してくれるのですか？

申請者：はい。

イ 1：それはあまり良くないと思います。

申請者：その点については私共もわからないので、教えていただければと思います。

イ 1：漢方薬の成分を解析するなど、ツムラにしかできない解析であれば別ですが、普通のメタボローム解析で、且つ外部のできるのであればその方が良いですね。

イ 2：メタボローム解析の対象は少し絞れないのでしょうか。具体的に何を測るのかという検査項目は書いてはあるのですが、この解析は何でも測れるので、血液を提供しても何を測るかわからないという状況ではリスクがあると思います。

イ 2：研究計画書では「なぜ八味地黄丸なのか」ということがわからなかったのですが、基礎研究のデータと先行研究のデータというご説明で理解できました。このことは説明文書内に具体的に書かれているのですが、研究計画書には書かれていません。研究計画書17頁の設定根拠のところ、なぜ八味地黄丸なのかということが触れられてはいるのですが、基礎研究や先行研究があるような説明はされていなくて、引用文献の中に根拠資料が含まれているのかどうかわかりませんでした。

申請者：研究計画書18頁2.5項に、先行研究の内容については記載をしております。

イ 2：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 1：MCI（軽度認知障害）の患者さんの治験で、被験者報酬を行った経験からお伺いしたいのですが、MCIの患者さんの研究の場合は、ご家族が参加する検査もあるかと思えますので、ご家族も一緒に研究に参加するという意識で、ご家族の方の同意もいただいております。また、選択基準の中に、「週に10時間以上患者さんと一緒に過ごしていて、患者さんの状態がよくわかる、尚且つ、この研究の必要な時に病院に同行して下さる方がいる方」という項目が増えるのではないかと思います。そして、そ

の方に負担軽減費をお支払いする必要が生じるかもしれないと思ったのです。それと、患者さんが MCI というのもあって、同意書の代諾者は必須とされるのでしょうか？

申請者：はい、今お話しいただいたように、ご家族の方を入れるかどうかを、この場で確認して進めようと思っていました。

申請者：はい。わかりました。

ハ 3：軽度というのはどの程度なのでしょう。

申請者：値としましては、MMSE が 21 点です。

ハ 3：説明文書には、近時記憶など色々なことが書いてあるのですが、そのうちのいくつに該当したら「軽度」というのはあるのでしょうか。

申請者：数字の計算ができないとか、自分の年齢はわかっても生年月日はわからない等がございます。MMSE の項目の中には「買い物ができない」などの項目はありませんので、MMSE の結果から、その方が「買い物ができるかどうか」の評価はできないのですが、計算をさせたり、物を見せて憶えているかを確認したりという評価になります。IADL (Instrumental Activities of Daily Living=手段的日常生活動作) 自体が MMSE では評価ができません。

ハ 3：そうすると、1日に3回のお薬を飲むというのは、前提として家族の方をあてにしているということでしょうか。

申請者：軽度であるため、基本的には自分で飲めるとしております。

ハ 3：そうなのですか。

申請者：はい。ただ、経過中に病状が進行する場合等が考えられますので、来院していただいたときに、「どのくらいお薬は飲めていますか？」という確認をする予定にしています。

ハ 3：はい。わかりました。ありがとうございました。

ロ 1：患者さんの説明文書の項目と、同意書の項目が一致していません。例えば、説明文書 9 頁 15 項に「治療の実施と臨床試験の倫理審査について」とありますが、この項目は同意書にはありません。かなりずれていますので、説明文書と同意書の項目は合わせていただきたいと思います。

イ 1：はい。わかりました。

ハ 3：服薬日誌の下から 3 行目「前もって担当医師へ相談してく」で終わっているのですが、「相談してください」に修正して下さい。

申請者：はい。わかりました。

イ 3：同意書の宛名が空白になっていますので、当院で使用の際には、貝沼先生のお名前に修正して下さい。あと、説明文書 10 頁 17 項「個人情報保護」のところですが、個人情報管理責任者として貝沼先生のお名前を追記して下さい。あと、5 頁の下から 3 行目に「八味地黄丸エキス顆粒を 1 日 3 回ずつ 1 包ずつ毎食前に 100ml のお湯に溶かして服用していただきます。」とありますが、漢方薬は苦みもあって飲み辛いので、他の飲み物で飲んでも良いのでしょうか。

申請者：そこは記載をしなかったのですが…。

イ 3：牛乳で飲んだりする患者さんもいらっしゃいます。

イ 1：それはよろしいのですか？

申請者：実際にはいらっしゃいます。

イ 1：そもそも、1日3回きちんと飲めるかどうか心配ですね。服薬日誌もつけなくてはいけませんし…。家族がついていて、症状も軽度であればきちんとできるということでしょうか。

イ 3：どのくらいの量までであれば、飲み忘れはOKだというような規定はありますか？

申請者：規定はしていませんが、飲み忘れた分のお薬は持ってきていただいて、チェックはしようと思っています。

イ 3：Apathy Scaleを参考資料として研究計画書の中に追加していただくと良いと思います。

申請者：はい。わかりました。

イ 3：この研究計画書は先生が作成されて、九大が中心となって行うということでしょうか？

申請者：はい。2回ほどARO次世代医療センターのプレ審査を受けております。

イ 3：割付をするのはランダムですか？

申請者：そうです。AROデータセンターで作っていただいています。

イ 3：「八味地黄丸の性に合っているから」という判断ではないのですね。

申請者：それは全くせずに、軽度の認知症の患者さんでアットランダムに割付をしていただきます。AMEDでプレゼンをした際にも、プラセボを使った方が良いというお話をいただきまして、ツムラの方とも相談をしたら、「八味地黄丸の偽薬を作るのに二年ほどかかる」と言われてしまいました。しかしながら、二年間待つわけにもいかず、今回は「ONする群」と「ONしない群」というかたちで実施します。既に製薬が入っているのです、その分「差」が出にくいということはあるかもしれませんが、その状態で実施してみても、そのうえで次のことを進めたいということで、探索的なメタボロームなどで差が出ると今後の発展につながるのではないかと考えています。

ハ 1：患者さんについて、軽度認知症で通院している病院というのは、九大病院でしょうか。

申請者：基本的には、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を処方しているところは、九大以外の施設を考えています。

ハ 1：説明文書11頁20項「経済的な負担あるいは謝礼等について」で、かかりつけ医にて従来の標準的な認知症薬を継続して処方されている人が、九大に来て八味地黄丸の研究に上乘せするかたちで参加するという事ですね。

申請者：はい。

ハ 1：そうすると、患者さんのリクルートはどうやってなさるのですか？

申請者：九大病院に紹介で来られる患者さんがいらっしゃいますので、その患者さんをリクルートします。検査が必要な場合等がありますので、リクルートした中で適応になるような方に対して、同意を取って、スクリーニングをかけます。製薬に関しては、かかりつけ医のところに戻って、定期的に処方していただきまして、こちらには決まった時に来院

していただくということになります。

ハ 1：九大病院では費用は全く支払わないということになりますよね。

申請者：はい。今回来られる分に関しては、再診料と検査費用を含めて、1回あたり 5,730 円くらいかかるのですが、それは研究費から支払うかたちにしています。

ハ 1：初診料・再診料も患者さんは負担をしないで…

申請者：そのところは、「紹介」で来ているので、同意を取る前の段階です。

ハ 1：そうですね。おっしゃる通りです。では、患者さんには再診料のご負担もないということですね。

申請者：はい。ただ一回目は、患者さんご自身がどちらに割り振られるかわかりませんので、そこだけが謝金はありません。3ヶ月と6ヶ月は、従来の治療を続けているのに、検査のためだけにわざわざ九大まで来なくてはならないという意味も含めて、謝金をお支払いするかたちで計画しています。

ハ 1：ありがとうございました。

ハ 3：説明文書表紙の余白のところに、「患者さんへ」という文言を入れてほしいと思いました。「これはあなたへの説明ですよ」ということで、大事に扱われているという感じも出ると思いますし、「私への説明なのだ」と自覚することにもなると思います。「患者さんへ」という言葉があるのとないのとでは、少し感じが違うと思いますので是非入れてほしいと思います。

申請者：「患者さんへ」だけでよろしいでしょうか。

ハ 3：はい。それだけで良いと思います。

申請者：わかりました。ありがとうございます。

ハ 2：まず、研究計画書 23 頁 7.1.3 項に、併用禁止薬として「八味地黄丸以外の漢方薬」と記載されています。漢方薬もたくさんあって、近くの薬局で売っている漢方薬を飲んでいの方も大勢いると思うのですが、この研究に入ることによってそれらが全く飲めなくなるということは不利益だと思いますし、飲まれては困るのであれば、説明文書の中に明記した方が良いと思いました。

あと、説明文書の 7 頁 9 項「本試験により予期される利益・不利益」に関してですが、八味地黄丸を併用しない群に割り振られると「この研究に入ると漢方薬が飲めない」という不利益だけを被るような気がします。「八味地黄丸を飲むと副作用が起こるかもしれない」というマイナス面もあるということを含めて、先生のご説明を聞いて読めばわかるのですが、明確ではありません。「予期される利益」というのは、反対に言う「八味地黄丸を併用しない群に対しては何もない」ですよね。その記載は明確にさせていただきたいと思うのと、どちらにしても他の漢方薬は飲めないとか、ある程度拘束があるとか、そういった点は不利益として記載していただきたいと思います。適応外使用ということで、「認められていない」ということはきちんと書いておいた方が良いと思いました。

イ 1：そもそも「何」が効いているか、というのはわかるのでしょうか。

申請者：生薬は、基礎研究で実施した場合に、vivo で神経血管新生作用のところで見ますと、一日に構成生薬は少しずつ増えています。特定の生薬ではなくて、それぞれ八つの構成生薬で少しずつ効果があります。この生薬だけが突出して効果があるということではなくて、トータルすると一番効果が出るということです。岩崎先生（東北大学）の論文によりますと、相乗効果的なかたちで全体として効果があるというデータが出ています。

イ 1：リバスチグミンは内服ではないですよね？

申請者：そうですね。貼らないといけません。

イ 1：内服ではなく「貼付」と修正してください。（研究計画書 21 頁 6 項および説明文書 5 頁① 3）

申請者：はい。わかりました。

イ 1：それから、研究計画書 22 頁冒頭、除外基準 1) の条件が「八味地黄丸以外の漢方薬を 3 ヶ月前から定期的に内服している患者」という意味がよくわかりません。最近のみ始めた人は良いという考え方ですか？

申請者：頓服で使用するようなものは除外しないようにということで、「定期的に内服している」というかたちで条件を付けました。

イ 1：頓服は OK ですか？

申請者：頓服は OK にしようと思っています。

イ 1：では、2 ヶ月前から内服している方は良いということですね。

申請者：そうですね…。

イ 1：この意味がよくわからないので、明確に記載してください。

申請者：ありがとうございます。

イ 1：似たようなことですが、除外基準 4) 「3 ヶ月前から認知症を悪化させる可能性のある以下の西洋薬を変更している患者」というところで、「変更している」という意味がわかりませんでした。

申請者：これらのお薬を、増量したり減量したりしていると、認知機能を良くしたり悪くしたりする可能性があるので、同じ量を続けて飲んでいくという意味です。

イ 1：同じように飲んでいけば良いのですか？

申請者：同じ量を飲んでいく分に関しては、それは認知機能に影響しないと考えています。

イ 1：そういう意味ですね。

イ 1：説明文書 8 頁の 12 項と 13 項ですが、13 項①「あなたから中止の申し出があった場合」というのは、撤回の申し入れと言うことで 12 項に入ります。12 項は、個人的に「患者さんが辞めたいと仰ったら辞められます」という撤回の自由になります。13 項は「臨床試験を実施する側の事情によって、辞めることがあり得る」ということになりますので、ここを整理して下さい。

申請者：はい。わかりました。

イ 1：皆さんに全部指摘していただきましたね。他にはありませんか？

イ 3：ドネペジルやガランタミンの血中濃度に、八味地黄丸が影響しないというデータや報告

はありますか？

申請者：いいえ、まだありません。

イ 3：わかりました。

ハ 2：先ほどもあったのですが、説明文書を見ていて、患者さんが困るかなと思ったことがありまして、「飲み忘れた時は飲まないでください」なのか、「できるだけ飲んでください」なのかどちらでしょうか。

申請者：「飲み忘れた場合は、食後でも服用してください」としています。

ハ 2：食後に服用というのが、食べて1時間後に気付いたらどうしたら良いのか？と患者さんは思うと思います。「飲み忘れた時は気付いた時点で飲んで良い」という理解で良いのでしょうか。

申請者：はい。飲み忘れよりは、「時間がいつであろうが気付いた時点でお飲みください」という説明はしています。

ハ 2：わかりました。ありがとうございました。

申請者：結局、メタボローム解析については、ツムラがしない方が良いということになるのか、ご検討いただきたいと思います。他のご指摘には対応させていただきますが、メタボローム解析のところが利益相反にかかるのかどうか等を含めて、ご議論いただきたいと思えます。

ロ 1：ツムラから講演料をもらっておられるのでしょうか？

申請者：はい。講演料はもらっています。

イ 2：メタボローム解析をする時の取扱いですが、医薬品を提供している会社にDNAを出すというのは倫理的に不可だと思えます。メタボローム解析で「具体的に何を測るか」という基準や、脂質やアミノ酸といった括りでもあれば、対象が絞られてくると思えますが、バイオマーカーを見つけるということであれば網羅的に解析することになりますので…。

イ 1：検査項目は特定されていないのですか？

イ 2：この委員会で、メタボローム解析の取扱いはどうなっているのでしょうか。何でも測って良いことになっているのでしょうか。

事務局：通常は、ツムラ様との契約の内容によります。基本的に、こういった解析を、試験薬提供をする企業に依頼することは好ましくないと考えられます。ツムラ様として、試験薬を提供する代わりに、メタボローム解析を行った結果をシェアしたいというご意向があるのでしょうか。

申請者：それはありません。

事務局：基本的には、臨床研究法の利益相反管理基準1～8がございしますが、本件は基準4と5に該当するという旨が記載されております。基準4にあるように、ツムラ様から資金あるいは給与を受け取られているため、先生はデータの生成・固定・解析には関与せず、期間中に監査を入れることで、所定の利益相反のマネジメントは担保されています。ただし、肝心のツムラ様との労務提供的部分はカバーしきれておりません。ツムラ様以外に解析を依頼できるのであれば、それが一番ですし、できないのであれば、研究計画

書や説明文書に詳細を詳らかに記載していただき、当委員会での審議を経て、公明正大に提出いただく、というかたちは考えられます。

イ 1：なるべく疑義が生じないようにしておいた方が良いですね。

事務局：契約を明確に締結して、ツムラ様の役割分担が本件にバイアスがかからないかたちで対応できる、ということにできるかどうかです。

イ 3：もう1点よろしいですか。認知症の問診の評価ですが、臨床心理士の方がされるということですが、実施体制のところに入っていない気がします。

申請者：実施体制に入れた方が良いですか？臨床心理士さんには知らせず、ブラインドの状態の評価してもらう予定でしたので…。

イ 3：では、評価をする臨床心理士は、試験協力者というほどではないということですか。

申請者：はい、そうです。ただ、評価はしていただくように考えていましたので、実施体制には入れておりませんでした。

事務局：委員長よろしいでしょうか。先程の利益相反管理の件でございしますが、実施計画（様式第一）5項（1）に、「特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等」という項目がございします。ここに「役務提供の有無」という欄がございしますので、役務提供 ありとしていただいたうえで、役務提供の内容にメタボローム解析と書いていただくかたちになります。

もし、貝沼先生のご要望を通すとしたら、役務の提供としてメタボローム解析を審査の俎上に上げることも考えられます。

イ 1：今の計画ですと「あり」ですね。

事務局：「あり」かと存じます。別のところに依頼されるのが一番良いことですが、どうしてもという事情でしたら、この役務提供の欄に記載していただくのが次善の策になるかと存じます。

申請者：ありがとうございます。

イ 1：ありがとうございました。

（申請者退出後）

イ 1：ご指摘が多いということと、再考していただく点が多いということもありますので、継続審査と致します。

第 12 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年4月8日(月) 15時30分~17時30分
 開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6階 613会議室
 議題 : 特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第II相試験 (J-SONIC)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 113 施設

実施計画受領日 : 2018年12月15日

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者(事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第II相試験 (J-SONIC)

(当院で発生した疾病等報告について、呼吸器科 米嶋 康臣医師よりご説明いただいた。)

【質疑応答】

説明者 : 資料①~③の有害事象についてご説明をさせていただきます。宜しくお願い致します。

まず、これは間質性肺炎、特発性肺線維症を合併した肺癌に対する、第III相の臨床試験になります。治療薬としては、カルボプラチン+nab パクリタキセル、従来の抗がん剤治療に加えて、ニンテダニブという抗線維化薬を内服する治療内容になっております。

資料①と②は同じ症例ですが、資料①に関しましては73歳男性で、有害事象名は「肺感染」となります。経過に記載しておりますが、2018年9月に、プロトコール治療としてA群(化学療法のための治療をする標準治療群)に入り、治療を開始しまし

た。2018年10月にDay15の化学療法を開始し、2コース目に移るときに倦怠感が強く、さらに10月16日に症状が改善せず、呼吸困難が出現したということで、CT検査をしたところ陰影が増悪しておりましたので、この時点で入院となっております。白血球の上昇はありませんでしたが、CRPの上昇があり、肺炎と判断され入院治療を開始しました。点滴で、抗生物質のレボフロキサシンの投与がなされております。この時点で、入院が必要という判断により、SAEの報告がなされました。

続きの経過は、資料②をご覧ください。2018年10月18日から24日にかけて、抗生剤等が投与されておりますが、呼吸状態自体はあまり改善せず、「腫瘍の増悪は見られた」と判断されました。結果としましては、「肺感染症を合併していた」という判断ではありますが、「呼吸不全や倦怠感は腫瘍の増大によるもの」と判断され、抗生剤治療が10月24日で終了となっております。その後、11月2日に腫瘍増悪のため緩和ケア病院に転院となりまして、当院での治療を終了しております。

肺がんの経過中であり、もともと間質性肺炎という合併症がありましたが、こちらの明らかな増悪はありませんでした。感染症を合併したと判断されてはおりますが、全体の経過としましては、「肺がんの悪化に伴い呼吸・全身状態が悪化したため、緩和ケア病院へ転院した」という流れになります。

第二報時点の報告で、Grade3の有害事象で既知と判断され、転院となりましたので「未回復」のまま終了しております。

続きまして、別の患者さんの報告にうつります。

この方は、先ほど資料①・②で説明を致しました患者さんと同じ臨床試験に入られていた方で、65歳男性です。最終的には、呼吸不全による死亡と判断され、SAE報告がなされています。

経過につきましては、2018年1月にプロトコル治療が開始されております。この方の治療としましては、化学療法に抗線維化薬の内服を行う試験治療群でした。その後、化学療法としては、インフルエンザ発症で延期になったり、2018年2月の時点で肺癌の増悪を認めたりして、PDと判断されましたので、1コース目の化学療法しか行っておりません。ただ、試験プロトコルとしましては、抗線維化薬の内服は継続できますので、内服薬のみ継続しておられました。2月末の時点でPS (Performance Status) が悪化したので、オフエブ (ニンテダニブ) の内服も中止となっております。

その後、3月20日にホスピスに転院されたのですが、3月22日に現病 (肺癌) の悪化のため、お亡くなりになっているという状況です。

2月21日にオフエブ (ニンテダニブ) 試験治療としての内服は中止となり、約1か月後に死亡されていますので、30日以内ということで、現病の悪化ではありますけれども、SAEの報告があがっております。

いずれの症例につきましても、「既知の有害事象」というかたちで報告しておりますが、いずれも現病の悪化で、明らかな副作用とは判断されておりません。

イ 1：よろしいでしょうか。

全 員：はい

イ 1：ありがとうございました。

説明者：ありがとうございました。

以上

第 12 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 4 月 8 日 (月) 15 時 30 分～17 時 30 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 前治療の EGFR-TKI 後に進行した、T790M 陽性の局所進行または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ単剤療法とオシメルチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド療法の無作為化非盲検第 II 相試験 (LOGIK1604/NEJ032A)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 49 施設

実施計画受領日 : 2018 年 12 月 28 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

前治療の EGFR-TKI 後に進行した、T790M 陽性の局所進行または転移性非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ単剤療法とオシメルチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド療法の無作為化非盲検第 II 相試験 (LOGIK1604/NEJ032A)

(当院で発生した疾病等報告について、呼吸器科 米嶋先生よりご説明いただく。)

【 質疑応答 】

説明者 : こちらは九大からの報告と、他院からの報告になります。

試験の内容としましては、EGFR 遺伝子変異がある患者さんに対して、耐性遺伝子の T790M が検出された場合の治療として、標準治療としてオシメルチニブ単剤療法を行います。その治療に、オシメルチニブと化学療法を併用するという試験治療を比較する第 II 相試験となります。

まず、資料①の内容につきましては、74 歳男性で、当院で発生した骨折の有害事象

になります。2018年8月に試験治療群に入りまして、標準治療に加えて化学療法を併用する三剤の治療を開始しております。経過中の2019年2月に肺臓炎が疑われましたが、回復しております。同じく2月にトイレで足を滑らせて転倒した際に、右の大腿骨を骨折したため近医へ入院し、すぐに治療を受けることができております。

直接的に、化学療法や試験治療との因果関係はないと判断しておりますが、入院が必要となったため、SAE報告をあげております。

次に、資料②ですが、この方は複視の症状が出現して入院となっておりますので、報告させていただきます。

2015年5月から肺癌の治療をされておられて、2017年に多発脳転移に対して全脳照射もした経歴があります。2017年11月より試験に参加していただき、標準治療群（オシメルチニブ単剤治療）が開始になりました。その後、てんかん発作等もありましたが、試験治療は継続できており、入院の時点でも特に大きな問題はなく、内服治療を続けておりました。2019年3月20日頃、本人が両側の複視を自覚しまして、症状が続くということで3月28日に夜間受診され、そのまま緊急入院となっております。

頭部CTで脳浮腫を認めていたのですが、こちらは以前からありました。明らかな脳転移の増悪あるいは脳浮腫の増悪はなかったのですが、経過と症状から脳浮腫の潜在的な悪化が疑われるということで、デカドロン・グリセレブを投与し、抗脳浮腫療法が行われております。

第二報はまだ出していませんが、軽快傾向にありますので、「明らかな薬剤性の試験治療による症状の悪化」というよりも、「現病の治療に伴う脳浮腫が原因で複視が起こっている」という判断で、報告をさせていただきます。こちらにつきましては、今後の転帰が確定次第、第二報を提出する予定にしております。

資料③と④につきましては、他院からの報告になります。資料③は78歳男性で、手足症候群が発生したと報告されています。

2018年10月に、標準治療であるオシメルチニブの内服治療が開始されております。その後わずか3日くらいの間に、四肢の浮腫が出現し、さらに12月には手足症候群が出現しております。2019年1月には試験治療としてのオシメルチニブは休薬、その後改善せずそのまま中止となっております。

事象として手足症候群があがっているのですが、それだけではなく、四肢の浮腫が持続しているとして3月に緊急入院となり、その後精査を行っているという報告がなされております。

疾病等名は「手掌・足底発赤知覚不全症候群」となりますが、こちらは「既知」となりまして、オシメルチニブの添付文書にも同様の報告があがっております。薬剤に伴う症状と判断されておりますが、コメント欄に「オシメルチニブ休薬にて症状は軽快している」と記載がございますので、軽快と判断してよろしいと思います。こちらは第二報を待っている状況です。

資料④につきまして、これは資料③と同じ症例で、異なる事象として報告されております。先ほどの手足症候群とほぼ同時期に四肢の浮腫が出ておりまして、これを別の報告としてあげているものです。

添付文書上は明確な報告がありませんので、「未知」と記載されております。入院後の詳細な経過あるいは検査結果、報告者の意見も言及されておられませんので、先ほどの資料③と含めまして、第二報を待っている状況でございます。

添付文書には、オシメルチニブによる顔面浮腫は報告があるのですが、四肢の浮腫をどう解釈するかによっては、PMDA への報告が必要になる可能性があります。そこは研究責任医師、研究代表医師の判断を待っているところです。

以上

ハ 3：資料①の方は、男性で間違いはないでしょうか。

説明者：男性だったと思いますが…。

ハ 3：経過の欄に、「夫が救急要請し」と書いてあります。

説明者：本当ですね…。本人の性別が間違っているのか、経過が間違っているのか、確認をさせていただきます。

イ 1：お願い致します。

イ 1：他にはよろしいでしょうか？

全 員：はい

イ 1：ありがとうございました。

説明者：ありがとうございました。

(事務局注) 審議後、申請者側に性別に係る疑義について確認したところ「疾病等発現者の性別」の誤記であり、承認として問題がないことを確認した。

誤) 男 → 正) 女