

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年8月19日(月) 15時00分~18時00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 : 切除不能進行再発胃癌を対象としたニボルマブ早期導入の有効性と安全性を
評価する単群Ⅱ相試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 : 独立行政法人地域医療機能推進機構 九州病院
血液・腫瘍内科 医長 牧山 明資

実施医療機関 : 32施設(九州大学病院含む)

実施計画受領日 : 2019年6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 :

「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 】

切除不能進行再発胃癌を対象としたニボルマブ早期導入の有効性と安全性を評価する
単群Ⅱ相試験

(事務局より資料に沿って説明を行った)

当院が分担施設として参加している特定臨床研究について、研究代表医師の移動に伴う所属の変更、研究関係者の所属名の変更および、実施医療機関の追加(1施設)に伴う変更申請について説明を行った。委員全員の賛成を得て本件は承認された。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 8 月 19 日 (月) 15 時 00 分～18 時 00 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 : FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療
に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討－臨床第二相試験－

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 消化器・総合外科 沖 英次

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 47 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、小柳委員、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 】

FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療に対する
FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討－臨床第二相試験－

(消化管外科 (2) 中島 雄一郎 医師より、変更内容についてご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

説明者 : 今回の修正点については、研究計画書 27 頁 5.3.1 項【注意事項】に記載がござい
ます。治療を変更するときの規定が少し厳しすぎるということで、そこを変更することに
しました。

「因果関係の有無を問わず次のコース開始予定日から 28 日間を超えても次コースが開
始できなかった場合はプロトコル治療を中止する。」とありまして、当初「14 日間を
超えても」としていたところを、28 日間にしたというのが今回の要望でございま
す。

理由を説明いたします。FOLFIRI+AFL という治療ですが、これは 2 週間に 1 回の
サイクルで行います。当初のとおり「14 日間」という規定ですと、例えば患者さんが
来院して、採血で異常値が出たり、副作用で 1 回お休みしたいと言ったりした場合に

14 日後に伸びるわけですが、14 日後に来院された時の採血やその時の状況で、次の治療が開始できなかった場合には、プロトコル治療を中止するとなっていました。しかし、「1 回見送って、次にもう 1 回見送っても開始できなかったら中止する」ということが良いのではないかと考えました。実臨床でも「1 回見送ったら中止」ということはしませんので、この変更で妥当だとは思いますが。ただ、そうならばなぜ最初から 28 日間にしなかったのかと言われますと、少し苦しいのですが、現実的なことを考えると、「最大 2 回分までスキップして、それ以上にスキップする必要がある場合には中止する」ということで、変更させていただければと思っております。

イ 1：変更点はその一ヶ所だけですか？

説明者：はい。

ロ 1：今ご説明いただいたことだとすると、説明文書も書き換えなくてはいけないのではないのでしょうか。

説明者：そうですね…。説明文書にこの記載がなかったのかもしれませんが…。

ロ 1：これは患者さんに説明しなければいけないでしょうか？

説明者：説明文書にこの文章はありましたでしょうか？

事務局：記載はなかったと思います。

説明者：説明文書には、通常ここまで書き込まないことも多くございますので…。

イ 1：そうですね。もし必要であれば追加で提出していただければと思いますが、必要ないと判断される場合には提出は不要かと思えます。

事務局：事務局で今確認を致しましたところ、今回の変更が加わった箇所はもともと説明文書にも記載がなかった部分でございます。説明文書に当初から書いてあるものを変更する場合は、説明文書も変更して提出していただくことになります。しかしながら、もともと書いていない情報でございましたので、それを踏まえて提出いただくか否かはご審議に委ねるところです。

イ 1：先生方で検討していただいて、「この部分は患者さんに伝えることだ」と判断された場合には、説明文書を改訂して提出していただければ良いと思えます。

説明者：はい。わかりました。

ロ 1：研究計画書 29 頁の一部が赤字になっているのはなぜですか？

説明者：これは過去の変更履歴が残っているものだと思います。

イ 1：念のため確認をお願い致します。

ハ 2：協和発酵キリンの社名の表記について確認してください。

説明者：確認致します。

イ 1：他にはよろしいでしょうか。

イ 2：特にありません。

ハ 3：特にありません。

ハ 2：ございません。

ハ 1：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

イ 1：ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：先ほどの説明文書の加筆の件はどうしたらよいでしょうか。

事務局：ご確認の結果、大幅な変更が生じる場合には継続審査になり得ますが、説明文書の件も含めて特段の問題がないようでしたら簡便な審査あるいは承認の取扱いになるかと存じます。

イ 1：そうですね。誤記修正がありますので、簡便な審査で良いと思います。

以上

審査結果：継続審査（簡便な審査）

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年8月19日(月) 15時00分~18時00分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6階 613会議室
議題 : 末梢血中肝由来細胞の DNA メチル化・microRNA 解析およびミダゾラムを用いた CYP3A4 活性の予測への応用についての解析

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 福岡みらい病院 吉原 達也

実施医療機関 : 医療法人相生会 福岡みらい病院 (単施設)

実施計画受領日 : 2019年6月27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、眞部委員、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 】

末梢血中肝由来細胞の DNA メチル化・microRNA 解析およびミダゾラムを用いた CYP3A4 活性の予測への応用についての解析

(福岡みらい病院 吉原 達也 医師よりご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

イ 1 : 技術専門員の評価書から見ていきましょう。この試験には3名の先生方に評価をお願いしております。

まず、麻酔科蘇生科の技術専門員からですが、「評価書の3段落目に書いてある、ミダゾラム投与後の血圧・脈拍・呼吸状態のチェックがないが、投与後0分・15分・30分後には、被検者の安全のためにチェックをすべきであろう」ということですね。それから、「39回の採血が多すぎるのではないか」ということが指摘されています。

説明者 : 通常、この投与量で強い呼吸抑制が起こることはまずありません。通常の治験で行うときも、「パルスオキシメーターで酸素飽和度を測定する」ということはしていません。血圧測定は行うこともありますが、今回は血圧が下がるような投与量ではありませんので、特に予定はしておらず、現状で必ずしも必要だとは考えておりません。ただ、

必要であれば測定することは問題ないと思います。

イ 1: 採血の回数についてはいかがですか？

説明者: 主に血中濃度測定のための採血が多くなっております。今回の目的が薬物代謝能の評価ということで、重要なパラメーターがAUC(血中濃度化面積)というものになります。これを得るためには、継時的な血中濃度の推移を補足する必要がありますので、どうしても採血の回数はこのくらいになると考えております。侵襲性の問題を考慮しまして、採血の都度針を穿刺するのではなく、留置針を用いることによって負担を和らげるようにしております。

イ 1: ありがとうございます。では次の技術専門員の評価書ですが、「研究デザインについては概ね問題ないが、以下の点について追加説明を要する」という意見です。

「CYP3A5*3の活性消失型の方を試験対象者にする理由を明らかにしてほしい」ということ、「試験対象薬(ミダゾラム)の投与を経口と静脈投与で実施する理由を明らかにしてほしい」ということ、そして「CYP3A4の代謝活性の指標を明示する」こと、(全身クリアランス、代謝物、親化合物の比率など)、あとは用語についてですね。PKは薬物動態パラメーターと記載した方が良いでしょうか。

説明者: はい、こちらは先ほどの口頭説明で少し申し上げましたが、本研究の目的はCYP3A4活性の評価になります。今回用いる薬物のミダゾラムは、CYP3A4・CYP3A5の両方によって代謝されることが既にわかっております。CYP3A4を評価するために、CYP3A5の活性消失型の方を対象に行うことで、CYP3A4のみの機能を評価できるのではないかと考えたため、このような試験対象者になっております。

2点目、ミダゾラムを経口投与と静脈内投与の2回実施する理由ですが、静脈内投与を行うことによって肝臓のCYP3A4の活性を評価できると考えております。

一方、経口投与におきましては、CYP3A4が消化管にも発現している、あるいはそこで薬物を代謝することがわかっております。つまり、経口投与においては消化管と肝臓の両方で代謝されますので、ここを比較することによって、消化管と肝臓におけるそれぞれの機能を分けて評価することができると考えております。これらの理由から、このようなデザインになっております。

3点目、代謝活性の指標を明示するという点で、こちらは文章中に少し足りない点かと思っております。最終的なプライマリーエンドポイントで相関を見る時の指標として、DNAメチル化の頻度とCYP3A4活性を比較するという点になります。CYP3A4活性の指標として、代謝物と親化合物の比率を出すことによって、代謝活性を表現することで明らかにしたいと考えております。以上です。

イ 1: ありがとうございます。ここまでで何かご意見はございませんか？

イ 1: CYP3A5を除外したいことはよくわかるのですが、CYP3A5の活性消失型の人、活性が消失することによって、CYP3A4が発現量に影響を与えることはないのですか？

説明者: 以前、我々は人の肝臓を用いて、CYP3A4の発現量を調べた経験があります。その際に同時に、同じような目的でCYP3A5の遺伝子型についても調べました。あくまでも人の組織を使った簡単な解析ではありますが、その遺伝子型がCYP3A4の発現量に影響

しているかどうかというのは、この解析の中で明確な影響は認めておりません。

イ 1: もうひとつ、「今回は経口投与もされるのですが、これは添付文書では認められてない投与方法になります。」とありますが、これは問題ないのでしょうか。

説明者: 日本では経口薬がありません。ただ、小児の術前の投薬で「注腸投与」といってお尻に入れて投薬することはよく行っておりまして、実質的には消化管への投与は行われていることとなります。経口で投薬しても特に問題のあるものではありません。

イ 1: 海外には製剤があるのですか？

説明者: はい。海外にはありますが、日本では適用が取れていません。

イ 1: 口に入れると刺激が強い、というようなことはありますか？

説明者: 特にないと思います。先程ご説明しましたように、前回同じような試験を実施した際には、そのような意見は上がってきませんでした。

イ 1: それでは次の評価書を確認しましょう。これはいずれにも共通しますが、末梢血中肝細胞の肝の字が違っていますので修正をお願いします。

事務局: はい。

イ 1: この評価書では重大な指摘事項はないとして、細かい指摘事項がいくつかございます。1点目に「採血の回数が多いのではないか」ということ、2点目に「200人の被検者スクリーニングのための検査を含めて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に準拠すべきであろう」ということ、そして「代諾者についての記載」、「ゲノム情報の流れを明確にしてほしい」ということ等ですね。3番目は「ミダゾラムの副作用に関する懸念」、その他としていくつかございますね。

イ 1: この試験は多施設共同研究ではないですね？

説明者: はい。

イ 1: これらの点についてはいかがですか？

説明者: まず1点目ですが、実はプレ審査でも同じような指摘を受けましたので、その結果、留置針の記載を追加致しまして、技術専門員の先生が確認された時よりも改善されているということになります。したがって、現在は「侵襲を軽減するための配慮が記載されている」という回答になります。

2点目については「シェーマがわかりづらい」というご意見ですが、こちらもプレ審査を経て追加致しましたので、先生方のご懸念のポイントは改善されていると思います。

3点目は先ほど吉原医師がご説明されたとおりです。また、その他に書いてある健康の定義についてですが、研究計画書5頁4項の試験対象者の選択に示しておりますとおりです。年齢・体格等、健康診断で確認する既往歴・家族歴・バイタルサインの測定・心電図・血液検査・尿検査を実施しまして、異常がないかを確認します。直近の治療歴も確認しますので、そういったことから「健康」と判断することになります。

イ 1: 4.1項 適格基準④には「担当医師が被験者として適切であると判断」と書いてありますが、これは数値による客観的な判断ではないのですか？

説明者: 数値につきましては、臨床検査等の一般的な基準がありますので、そこから担当医師が総合的に判断することになります。

イ 1: 検査をすることは書いてあるのですが、どう判断するのがわからないので、それも書いておいた方が良いのではないのでしょうか。最終的には担当医師が判断するのは当然ですが、数値の基準が必要ではないかと思います。

説明者: 治験等でも全項目の基準値を示すことはありませんので、そこは総合的に見るということになると思います。例えば「心電図の QTC については基準がある」とか、「バイタルの基準がある」というようなことはありますが、今回の試験については、そこまで厳密に決めなくても良いと考えております。

イ 1: わかりました。では評価書に戻しましょう。

説明者: その他に記載の 2 点目ですが、シェーマは細かい流れについて書いております。保険の内容については、今回使用する薬品は保険適用薬ではないので不要だと思います。試験用量・用法については、どういったものを、いつ、どの量で投与するのか、という内容は記載しておりますので、問題ないと思います。

イ 1: はい。

説明者: 「試験対象者における中止は、参加の辞退申し出、同意撤回があった場合、試験責任者または試験分担者が試験中止を適当であると判断した場合とすべき」とあります。実際にどのように記載されているかと言いますと、研究計画書 12 頁 13 項①で「試験担当医師が、医学的に中止が妥当と判断した場合」と②で「試験の中止を被検者が申し出た場合」と書かれており、既に対応しているため、このままでもよろしいでしょうか。

イ 1: はい。ありがとうございました。ご意見がございましたら自由にご発言ください。

ハ 3: 課題名の中の「DNA のメチル化」や「microRNA 解析」の用語がわかりません。

CYP3A4 は「生体成分を代謝する酵素です」と書いてあったからわかりましたが、他の用語は最後までわからず想像の世界でしかないので、患者さんの説明文書にはきちんと用語の説明を入れてほしいと思いました。

イ 1: タイトルがどのような構造になっているのか不明瞭です。

イ 1: タイトル中の「および」はどこに係ってくるのですか？

説明者: 解析までが、被検者を使ったスクリーニングのところでの解析で、「および」その解析結果に基づいた活性予測ということで、二段階からなるという意味で「および」という書き方になっています。

イ 1: メチル化や microRNA 解析と CYP3A4 が相関するかどうかが見たいということですか。

説明者: はい。

イ 1: これは独立した解析が二つ並んでいるのではないのですね。そうすると、このタイトルは十分ではないと思いますが…。

説明者: 「応用」とかだと良いですか？解析およびミダゾラムを用いた活性の予測への応用ですから、「microRNA 解析とか DNA メチル化状態解析というのは、CYP3A4 活性を予測するための応用に使う」というつもりで我々は課題名をつけました。難しければ内容を変えます。

イ 1: 私は、「および」という接続詞が理解できませんでした。前半の DNA メチル化・microRNA 解析を「用いた」になるのでしょうか。解析および解析という構造になっていますが、前半と後半は別のもののような書き方になっているので…。

要するに、すぐに理解ができないのです。課題名を見て、「どういうことをしたいのだろう」と思いながら内容を読んだら理解できた」ということです。タイトルを見てもわからなかったのです。どうして「および」なのでしょう…。

説明者: シェーマに基づくと、いくつかのステップを踏んで臨床試験が進んでいきますので、それをイメージしたのですが、先生のおっしゃるようにはわかりにくいのであれば、「基づく」という書き方に変えたいと思いますが…。

まずこういった DNA メチル化解析・microRNA 解析ありきで、これらを用いて先生のおっしゃるようには活性予測を行うという意味での「および」なのですが、それでは並列になってわかりにくいとおっしゃるのであれば、「基づく」等に変えることは妥当だと思います。

イ 1: そこのわかりにくいのですが、結局「これは臨床試験である」ということがわかりにくいのです。タイトルを見ただけで、何をやるのかがわかるべきであると思っていて、この試験はタイトルだけを見ても臨床試験を実施することがわからないので、そこをご検討いただければと思います。

説明者: はい。

事務局: もしよろしければ対案をお示しいただければと思います。

イ 1: ここは本質的な議論ではないので、後で考えましょう。

イ 1: 他にいかがでしょうか。

ロ 1: 研究計画書 16 頁の上から 2 行目に、「添付資料 1 に共同研究施設間の役割分担を示す」と記載されていますが、この添付資料 1 はどこにありますか？

説明者: 添付して提出したはずですが…。

事務局: ご提出いただいているのですが、こちらで資料を作成する際に添付が脱落してしまいました。申し訳ございません。

ロ 1: コピーを配布していただけますでしょうか。

(※添付資料 1 はこの後委員全員へ配布しご確認いただいた。)

ハ 3: 資料のモニタリング報告書について、モニタリングというのは、その場所に行って「きちんと実施されているか」というのを確認することだと思っているのですが、この報告書の「方法」の欄に、「電話・E-mail・その他」と書いてあるのが気になりました。そういったことで済ませることがあるということでしょうか。

説明者: これは一般的なモニタリングの様式を用いておりますので、もしこの委員会で「訪問」にしなければならないと指定されるのであれば、書き換えることは可能です。

事務局: 臨床研究法ではモニタリング手順書の提出を求めておまして、こちらの資料にもモニタリング手順書および報告する際の雛形様式が添付されております。手順書の中に、モニタリングについての様々なことが記載され、報告の方法や手段も様々な選択肢が設けられております。ここに添付していただいた報告書は、あくまでも雛形でございます。

て、実施体制に照らして該当項目にチェックがなされることと存じます。

ハ 3: ありがとうございます。わかりました。

イ 1: 他にはいかがでしょうか？

イ 2: 概ね問題ないと思います。タイトルについては、ミダゾラムは指標に使うだけで、「活性予測」という表現だけで良いとは思いますが。今回は患者さんが対象ではなく健常成人が対象なので、「健常成人」という文言が入れば少しすっきりする気はします。

1点気になったことですが、研究計画書6頁の下から2行目に、CYA3A5*3の頻度が約70-80%と書かれていて、研究計画書12頁14.1項にホモ型の変異は50%と書かれています。この70-80%というのは、ホモ型とヘテロ型を含んだ数ですか？

説明者: はい、そうです。少しわかりにくいのですが、alleleの頻度なので、 0.7×0.7 で0.49、約5割の方がホモ変異型になるという計算です。

イ 2: そうですね。全体的な流れからすると、ホモ変異が50%という表記でも良いと思ったのですが、研究計画書の中で違う数字が出てきましたのでわかりにくかったということです。

説明者: 実際の選択の数字に合わせるかたちで記載した方が良いということですね。

イ 2: 細かい点ですが…。

説明者: わかりました。

イ 1: 他にはありませんか？

ロ 1: 説明文書7頁の個人情報管理者のところに、月川 洋さんのお名前があります。福岡みらい病院 企画(薬剤)部と書かれていますが、役職はどのような方でしょうか。

説明者: 私です。役職は部長です。(ご本人も研究責任医師らと共にご出席されていた。)

ロ 1: 倫理指針に基づく委員会の時は、「個人情報管理責任者」となっていますが、臨床研究法の場合は「管理者」が良いのでしょうか。倫理指針では「教授」でしたよね？

事務局: 必ずしも「教授」である必要はないかと存じます。

イ 1: ありがとうございます。

説明者: 病院長でしょうか。

イ 1: そうですね。

事務局: 臨床研究法の場合は、それぞれの研究の実施体制について、実施計画(様式第一)に記載することが定められております。その中で、データマネジメントは明らかに記載が必要なのですが、倫理指針から踏襲されている個人情報管理の責任者を明確に記載する欄がこの様式にはございません。その場合、実施計画(様式第一)8頁(4)全体を通しての補足事項等のところに記載するような状況にあらうかと存じます。

イ 1: 「個人情報管理者」というような書き方で良いのでしょうか？

事務局: 個人情報管理の欄が今後出てくるかもしれませんが、現時点では明確に記載する欄はございません。

ロ 1: 行政の立場はどうか分かりませんが、このCRBにかかってきた案件の個人情報責任は誰が負うのか、というのはとても大切なことだと思うのですが。

事務局：指針同様に研究計画書等にもきちんと書いていただくことになります。

イ 1：他にはいかがですか？

ハ 1：被験者を選択するときの方法を再度ご説明いただきたいと思います。まず患者さんの同意を取得すると思うのですが、同意を取って次にすることは何ですか？

説明者：研究計画書3頁の「概要」を見ていただくとわかると思います。

ハ 1：できれば説明文書でお示しいただきたいのですが。

説明者：説明文書を簡単にご説明致します。説明文書2頁2項に「この臨床試験の目的、背景、意義」について、3項で「使用する薬剤」について書いています。4項に「参加予定の被験者数」とありまして、4項の1行目、「今回、試験薬として使用するミダゾラムが、CYP3A4・CYP3A5の両方で代謝されるため、まず遺伝子解析を行います。」と、どういったかたちで被験者を選択していくのかを書いてあります。

ハ 1：同意を取った後にまずすることは、遺伝子解析なのですね？

説明者：はい。こちらに書かれているとおり、遺伝子解析を行うこととなります。その後、*3を持っている人について、主な研究目的がCYP3A4の活性とDNAメチル化頻度の関連を明らかにすることであるため、メチル化状態が幅広く含まれるように、参加いただく方を選択するということとなります。

ハ 1：自分の遺伝子がどのような遺伝子なら参加できると理解すればよいのでしょうか。*3という遺伝子だと参加できるということですか？

説明者：はい。そうです。試験のステップが多いので、文章にするとどうしても煩雑になってしまいます。今ご指摘を受けて、ここにシェーマを入れるほうが良いと思われましたので、シェーマを追加してわかりやすくなるのであれば、追加することは可能です。

ハ 1：まず、自分の遺伝子が*3に該当した場合は、第一段階突破ということですね。

説明者：おっしゃるとおりです。以前も同様の指摘を受けまして、今回研究計画書にシェーマを追加したという経緯があります。おそらくそれは同意文書にも同じことだろうと思いますので、図示しようと思います。

ハ 1：そのときに、*3という遺伝子を持っているということは知られるのですか？

説明者：そうですね。選ばれた時点で*3を持っているということになりますので。

ハ 1：例えば、臨床検査に進んで行っても脱落する場合がありますよね？その時は、*3を持っていながらも、脱落した理由が「*3を持っていなかったからだ」と解釈する可能性はあり得ないのでしょうか。

説明者：*3のホモ型で、なおかつメチル化を見ていきます。メチル化の度合いが幅広いところで取りたいので、幅広くなればその方々を除外する可能性があります。説明文書3頁4項「参加予定の被検者数」の下から4行目ですが、「CYP3A4活性とDNAメチル化頻度との関連」を明らかにするので、*3のホモ型でなくてもメチル化の頻度が合わなければ除外することがあるのです。それに関しては、少し説明した方が良いと思いました。

ハ 1：よろしくお願い致します。

説明者：しかし、その次の行に「いわゆるメチル化の状態から選択された」と書いてありますので、ここで除外することが有り得るということとなります。

ハ 1: 自分の遺伝子型を勘違いしてしまうというか、この試験に参加したことによって、違う認識を持たれてしまわないように、明確に示されると良いかと思いますが…。

説明者: 今の疑念も、やはりステップがわかりにくいということなので、おそらく図があればわかると思いますので、追加したいと思います。

ハ 1: ありがとうございます。以上です。

イ 1: スクリーニングに関しての記載が何もないので、実際に説明を受けた日に何をするのかという記載は追加した方が良いと思います。

説明者: はい。ありがとうございます。

ロ 1: どのようにして 200 人を集めるのですか? ホームページで募集するのですか?

説明者: 我々の教室のホームページでも良いし、周囲の人たちを集めても良いと思っています。

ロ 1: もしそうだとするならば、どういったホームページなのかをこの委員会に出さないといけないと思います。もう一つ、謝礼金について、研究計画書にも説明文書にも「研究に参加することや入所期間をもとに、謝礼金を算定しあなたに支払います」とあります。これは透明性がないというか、よくわからないのですが。

説明者: 通常は金額を明記しません。

ロ 1: 明記しない?

説明者: はい。謝礼金を目的に応募してくるからです。

ロ 1: 募集をかけるときも明記しないのですか?

説明者: 通常は書かないし、言いません。ホームページに出すかどうかはまだ決めてないですが、我々の研究を紹介するなかで学生にボランティアを…。

ロ 1: 学生ですか?

説明者: 学生の可能性が高いと思います。

ロ 1: やはり「どのような研究で、どのようなことをするのか」ということがわかっていないと、最初の段階で参加するかしないかを学生が自己決定する材料がないですよね?

説明者: この説明文書だけではいけませんか?

ロ 1: この説明文書は、集まってきた人に対して説明するものでしょう?

説明者: はい。

ロ 1: 最初に人を集める時に情報提供が必要じゃないですか。

説明者: この情報提供では少ないですか?

ロ 1: 募集の際にお見せになるわけですか?

説明者: はい。見せます。これが一番詳細です。

イ 2: 「このような臨床試験を実施します」というアナウンスをして、この説明文書の内容を示したうえで、それを見て集まった学生に対して詳細を説明するという流れですか?

説明者: 「こういう試験をするので、興味のある方は来てください」ということで、何度も説明会を開きますので、その際にこの資料を使うということです。

イ 2: 一般的ですね。

イ 1: 他にはありませんか?

イ 3: 説明文書 2 頁 1 項の委員会名称の部分が、「臨床試験倫理審査委員会で審議され」となっていますので、ここは「臨床研究審査委員会」ですね。6 頁 11 項も同様です。7 頁 15 項は「臨床研究審査委員会」となっていますので、これで合っています。それと、7 頁の上部に「倫理審査委員会」と記載してある箇所がありますので修正が必要です。

事務局: 臨床研究法に基づく委員会は「臨床研究審査委員会」となります。

イ 3: 委員会の名称を全体的に統一してください。

説明者: わかりました。

イ 1: 吉原先生にお聞きしたいのですが、どうしてこの試験は「特定臨床研究である」と判断したのですか？

説明者: Q&A で、「薬物動態を見る研究は特定臨床研究に該当する」と書いてある項目があったと思います。(臨床研究法の施行等に関する Q&A その 1 問 2-1)

それと、今回は「内服する」という部分が、添付文書の使用法からは外れるため、特定臨床研究で良いのではないかと判断しました。

イ 1: 細かいところなのですが、説明文書 1 頁 1 項「臨床試験について」の冒頭の、「ヒト」というのは漢字で「人」と書いてほしいですね。次の頁の 3 項「この臨床試験で使用する薬剤について」の一番下の行に、「保険適用外で使用します」と書いてあるのですが、それだけではなく、定められた用法外で使用するので、それは記載しておかなければいけません。日本で定められた使い方ではない投与方法で投与するということから…。

それから、最終的に 20 名の被検者となりますが、20 名で結果が出そうですか？根拠は書いてありましたが、20 名では少ない気がしました。

説明者: 以前の人組織を使った検討にはなるのですが、その中で得られている相関係数が 0.6 前後、今回見落としているメチル化頻度や代謝活性等の相関が同じような相関係数になると、ある程度有意差は見られるのではないかと、というおおよその見込みです。

イ 1: わかりました。次の 4 頁 6 項「この試験の方法」という項目で、BMI 値の幅がかなり幅広いのですが、17.6 から 26.4 という中途半端な数字に見えます。これはどうしてこうなったのでしょうか。17.6 という極度の痩せですよ。

説明者: けっこう痩せていますが、女性はわりと多くいます。

イ 1: 17.6 や 26.4 といった端数はどうして出るのですか？

説明者: $22 \pm 20\%$ なので端数が出ます。上限にしても、海外ですと 40 まで入っていますし、日本人だと女性は痩せている方がけっこう多いので、17.6 で何か異常であるということではないと考えています。

イ 1: かなり幅が広いから、ある程度揃えた方が結果はでるのではないかと少し思いました。その下に、⑦アルコール中毒者とありますが、これはあまり適切な言葉ではありません。アルコール依存症の方ですね？

説明者: そうです。

イ 1: 口頭では「中毒者」と言うこともありますが、正式には「依存症の患者さん」ですね。

説明者：わかりました。

イ 1：先ほど謝金について少し触れました。先生方は「書かない」とおっしゃいましたが、通常は書いてあります。

説明者：詳細の説明もしたと思いますが、この説明文書の中への記載は差し控えようと思っています。

イ 1：金額を示すことで誘引になるならば、それが法外な額だと良くないのです。実際にプロトコルに書いてあるのですか？

説明者：いいえ、書いてないです。

イ 1：説明文書には書いていなくても、プロトコルには書いておかないと、それが妥当な金額かどうかをここで審査できません。

説明者：なかなか出せないところではありますよね…。今回は我々（九大）で実施するのではなく、福岡みらい病院で単価の計算の仕方もあろうかと思えます。おそらく、委員会の資料の中に料金表が出てくることはないのではないのですか？

ロ 1：法外な金額を…

説明者：わかりました。そうしましたら「〇〇円前後」という書き方でよろしいですか？このような書き方ならば良いと思うのですが…。

ロ 1：たとえ記載がなくても、口コミで「〇〇円くらいもらえるよ」ということが広まって、その金額に引き付けられて参加する、という可能性もあるのでしょうか？

説明者：それは一回オープンにしてしまうとそうなりますね。基本的には実施する施設で決まってくるのだらうと思えますし、我々の研究費をベースにして計算していただくことになると思えます…。

ロ 1：少なくともこの委員会には開示していただかないと、先ほど委員長がおっしゃったようなことになると思えます。

イ 1：治験じゃないですからね…。

説明者：わかりました。それでは確認させていただきまして、記載する方向で検討致します。

イ 1：7頁上から6行目「以下の倫理審査委員会で調査・審議され承認を得ています」と記載がありますが、「以下の倫理審査委員会」が出てきません。

説明者：訂正します。

イ 1：研究計画書8頁5.6項ですが、被検者の制限事項⑤「各投与の4時間後までは検査時を除き臥位を禁止」とありますが、理由は何ですか？

説明者：消化吸収を一定にするという理由が一つです。また、薬物動態が入っている試験では、このように記載されている試験はよくあります。

イ 1：そうですね。これは「座っておきなさい」ということですか？

説明者：そうですね。今回はミダゾラムなので、実際は半座位くらいだと思っています。完全に横になるのは禁止ということで規定しています。

イ 1：吸収の問題ですね。

イ 1：研究計画書10頁6.1.7項（試験期間）で、試験の期間が2024年3月31日とあって5年後なのですが、この試験はこんなに長くなるのですか？

説明者：いいえ、なりません。最大5年まで認められていますので、その期間だけ書いているということですよ。

イ 1：他にありませんか？

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：修正が多いので、継続審査と致します。

ハ 2：評価書の中に、「安全性について記載する」とあって、先生方は「必要であれば追加する」とのことでしたが…。

「随時安全確認を」というのは、定期的にはなく、常にドクターがいますので、「何かが起こったらすぐに対応できる」という意味であります。

イ 1：この点のこちらからの指示はどうでしょうか。

イ 1：これはさせていただくこととしましょう。

ハ 1：被験者募集のことなのですが、学生が対象で「直接説明文書を使用して募集する」とおっしゃっていましたが、現実的ではないと思います。やはり、外部に向けてホームページに載せるとか、チラシを作るといことで募集されると思いますので、被験者募集広告については、作成して提出していただいた方が良いでしょう。

イ 2：福岡みらい病院の臨床試験はホームページに掲載しているのですか？

ハ 1：メールマガジンの配信はされますよね？

ハ 2：ホームページは様式自体を IRB で承認しているので…。

イ 1：これはやはり提出してもらわないといけませんね。

事務局：かつて、当 CRB でリクルートの方法が指摘されたケースが過去にございました。法令では明確に提出書類として定められてはおりませんが、そこは各 CRB の判断になると思います。

ハ 2：今回は当院のパネルは使わないので…。相生会のパネルを使う場合は、相生会の IRB で承認していただいた形式に基づいて被験者を募集することができるのですが、今回は九大の家入先生が募集して下さるといことなので…。

ロ 1：家入先生が募集するのならば、そのことを記載しないとイケないですね。

イ 1：いずれにせよどういう内容で募集するのかを示していただかないといけませんね。

ハ 1：負担軽減費ですが、先ほどのご説明では金額を説明文書に書かないとおっしゃっていましたが、私は記載した方が被験者さんに対しても良いと思います。どうにもならないことかもしれませんが、この点はどうなのでしょう。

イ 2：それは善し悪しがあって、例えば「12万円」と記載すると、「あの試験に入ったら12万円もらえるよ」という感じで、集まりすぎてしまうことがあります。

ハ 1：そうすると、「金額はいくらかわからないけれど、参加してください」という話ですか？

- イ 2：そこで開示して、それから判断するということになりますね。
- ハ 1：被験者募集広告には書かない、というのはわかります。この試験に参加しようと思って来て、説明されて、金額の部分だけをいつ説明するのですか？
- イ 2：説明時にされると思います。
- ロ 1：委員長はプロトコルには記載が必要だけれど、説明文書には記載しなくて良いとおっしゃったのですが、私としてはこのような重要なことはプロトコルだけではなく、説明文書にも明記すべきだと思います。
- イ 1：先ほど家入先生は記載する方向で検討するとおっしゃっていましたよ。
- ハ 1：そうですか。
- イ 1：少なくとも委員会は知っていないといけませんね。
- ロ 1：私の知っている限りでは、謝金が発生するときは説明文書にも必ず明記するのが原則です。
- ハ 1：金額は出ていましたよね…。
- ロ 1：はい。高すぎるからモラルに反するというので、金額を変えていただいたこともあります。
- ハ 1：謝金がない場合は「ない」と書いてありますし、ある場合はいくらということが説明文書にも明記されていました
- イ 2：安すぎるというのはないですか。
- ロ 1：それはなかったですね。
- ハ 1：参加する人の人権といいますか、モラルというか、そういう問題で明記すべきだと思います。
- イ 1：過去に「安すぎる」というのはありましたよ。
- イ 2：研究費の問題もあるから難しいですね。
- ロ 1：両方に明記するというので指示されるべきだと思います。
- イ 1：他にはありませんか？
- 全 員：ありません。
- 事務局：タイトルは再度提出された際に確認することよろしいですか？
- イ 1：そうですね。
- イ 1：それでは本件は継続審査と致します。ありがとうございました。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年8月19日(月) 15時00分~18時00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 : 手術及びアジュバント静注化学療法終了後トリプルネガティブ(TN)乳がんハイリスク症例に対する9種類の腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相臨床試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名:

久留米大学病院 乳腺外科 唐 宇飛

実施医療機関 : 久留米大学病院単施設

実施計画受領日 : 2019年8月1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、眞部委員、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 】

手術及びアジュバント静注化学療法終了後トリプルネガティブ(TN)乳がんハイリスク症例に対する9種類の腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第II相臨床試験

(久留米大学病院 乳腺外科 唐 宇飛 医師よりご説明いただきました。)

【質疑応答】

説明者:今回は、乳癌のなかでも予後の悪いサブタイプのトリプルネガティブ乳がんに対して、予防的に本学で開発したペプチドワクチンの臨床試験の新規申請で参りました。研究計画書9頁2.1項の背景のところで簡単な説明をさせていただきます。

ご存知かもしれませんが、乳がんは女性のがん発生率の1位です。その中でもトリプルネガティブは最も予後が悪い、まだ改善の余地がある乳癌の癌種のひとつです。トリプルネガティブ乳癌とノントリプルネガティブ乳癌は、再発の特徴が明らかに違います。特にトリプルネガティブ乳癌は、手術した後の5年間で再発が非常に高い傾向にあ

ります。そのため、手術した後の治療が非常に重要になります。現在、標準治療としては抗がん剤を使った治療で、その後の治療はなく、ワクチンの予防投与をすることによって再発率を軽減したいという目的で本研究を計画しました。

試験の方法ですが、研究計画書4頁から6頁に書いてありますとおり、トリプルネガティブ術後の患者で、ハイリスクと言ってさらに再発するリスクの高い方、そういった患者を対象としております。具体的には、リンパ節転移のある腫瘍、Stage IIとIIIの早期がんの中でも比較的進行している状態の方を対象としております。これまで本学で開発したペプチドワクチンの臨床試験も、既に約20年前から再発乳癌などの癌種に対して行われてきました。

選択基準の詳細は、研究計画書4・5頁に記載しておりますが、投与方法としましては、皮下投与という方法で予定しております。治療の対象としては、手術してさらに予防的な化学療法を終えた患者さんとなります。目標症例は60名です。

併用禁止薬の詳細は研究計画書5頁に記載しております。また、研究の概略図を7頁に載せております。標準治療が終わった適格症例に対して、説明をし、同意を得て、仮登録をします。そして審査をして本登録となります。合計12回のワクチン投与を予定しております。その後の評価は定期的に行って、再発と転移が見られた時点で試験を終了することとしております。

イ 1：技術専門員の評価書がございますので確認しましょう。乳腺外科の先生が書いて下さいました。

「トリプルネガティブ乳癌に対する治療法の開発という点で評価できる。しかしながら、幾つかの疑問点、改善点がある」として、提示して下さっています。

まず、1点目に、対象者が混同しているのではないかとということ。

2点目に、シェーマでも「評価病変の画像診断」転移・再発腫瘍との混同があるのではないかとということ。

3点目に、「トリプルネガティブの定義が不十分であるため、%表記が必要である」ということ。それから、「緩和医療との併用が混同されているのではないか」ということ、「アジュバントとしてガイドラインにないUFTのみ併用が許可されているのは不可解である」、「総採血量が明記されていない」、「混合診療にならないか検討を要する」等のご意見をいただいております。

こちらの評価書については、既にご回答をいただいておりますので、ご回答をもとにご説明をお願い致します。

説明者：再発乳癌のプロトコルに基づいて作成されたプロトコルなので、いくつか混同している部分がございます。その部分を訂正させていただきます。

まず、今回の研究対象の患者さんは、全て手術した後で再発のない症例ですので、研究計画書5頁選択基準9)と14頁5.1.3項 選択基準9)を削除致します。また、除外基準7)につきまして、研究計画書5頁と14頁に記載がございますので、それぞれ削除致します。

続きまして、併用禁止薬にBSC治療(Best Supportive Care)として、緩和ケアの患者

との混同ということで指摘をいただきましたので、研究計画書 6 頁 2) および BSC*と 19 頁 6.4.1 項 2) および BSC*も削除する予定です。

さらに、研究計画書 7 頁の概要図も修正させていただきました。投与前の Base Line が画像診断のみとして、RECIST も再発乳癌の評価基準ですので、これも削除予定としております。

また、トリプルネガティブの定義について、詳細な記載をする予定となっております。基本的には、日本乳癌学会の昨年 5 月の乳癌取扱規約に準じます。そして、ホルモン受容体の判は J-score に準じて 1%未満というのがひとつの基準です。さらに、Allred score というのも臨床で広く使われていますが、こちらも入れまして、「score3 以下の症例をトリプルネガティブ症例とする」と定義させていただきます。

さらに、6.4 項ですが、指摘がございましたアジュバントとしてガイドラインにない UFT についてですが、2018 年度の乳癌学会ガイドライン上でも、術後の使用に関してはまだ推奨グレード C で、完全に否定したわけではありません。推奨決定会議でも意見がわかれたところですが、エビデンス程度に関しては、益と害のバランス、患者さんの希望を勘案して、推奨としては術後薬物療法、いわゆる静脈注射の化学療法の代わりに UFT の投与を行わないことを弱く推奨する。しかしながら、高齢の患者さんや、どうしても化学療法をしたくない患者さんに対しては、使用が担当医の判断に任されている部分があります。

さらに、2015 年度版のガイドラインでも推奨グレード C で、「患者の嗜好に合わせて使用可能」と明記されています。したがって、今回、実臨床で使用する場合は、患者側の嗜好と医師側の裁量を考慮して許可を致しました。

追加資料の最後の頁になりますが、採血の量を追加して 20cc としております。また、本人負担の自費診療等につきましては、今回は先進医療 B として申請予定ですので、混合診療が認められると理解しております。

最後に、モニタリング責任者ですが、病院とがんワクチンセンターは全く別の施設であり、試験が正確に進められているかを確認する機関ですので、十分適任であると認識しております。以上です。

イ 1 : ありがとうございます。今のご回答も踏まえてご質問等がございましたらご発言下さい。

イ 1 : 採血総量は書かれていますか？1 回 20cc というのは記載がありますが、技術専門員の先生がおっしゃっているのは、「合計でどのくらいかをどこかに書いてほしい」という意味だと思います。こちらは追加をお願い致します。

説明者：わかりました。

イ 1 : 説明文書 4 頁と 5 頁ですが、「トリプルネガティブ乳癌の治療としては、手術、放射線治療、薬物療法を行います。薬物療法としては、内分泌療法や分子標的治療が有効ではありませんので、化学療法を行います。化学療法には多くの種類があります（下表）。」とありまして、次の頁に表があります。この中にトラスツズマブが入ってくるのですが、これはトリプルネガティブだから使えないのではないですか？

説明者：おっしゃるとおりです。ご指摘ありがとうございます。

乳癌の抗がん剤の全ての化学療法のレジメンが入っていますので…。

イ 1：実際に実施するものだけを掲載して下さい。

イ 1：説明文書7頁に研究の目的が書いてありますが、難しい文章になっていますので、患者さんにはわかりにくいと思います。もう少しかみ砕いてわかりやすく記載して下さい。

ハ 3：意味がわからないところがたくさんあります。

ハ 3：説明文書3頁2項の「病気について」の中に、「HER2 遺伝子を過剰にもっていないという特徴をもちます。」と書いてあるのですが、相反する言葉が存在していて、多いのか少ないのかわかりません。普通の人はこの遺伝子を過剰に持っているということでしょうか？

説明者：過剰するのが HER2 タイプです。普通は過剰ではありません。この「病気について」に書かれているのはトリプルネガティブの定義です。この資料は国立がん研究センターの資料を参考にして作成していますが、患者さんには少しわかりにくいですね。

正常な乳癌のタイプは、ホルモン陽性とホルモンが発現していないホルモン陰性があります。このトリプルネガティブ乳癌というのは、ホルモン陰性で、さらに HER2 タンパクを持っていないというのが特徴です。HER2 タンパクに関しては、発現が「弱い」と「強い」の間に3段階ありまして、HER2 タンパクは弱くても HER2 遺伝子が過剰発現すれば、「HER2 タイプ」という別のタイプになってしまいます。トリプルネガティブ乳癌というのは、タンパクもなくて、遺伝子の過剰でもないという意味で説明をしています。

ハ 3：でも本当にわかりにくいです。今のご説明を聞いてもなおわかりません。

イ 1：乳がんの一部には HER2 という遺伝子が過剰に発現します。それが過剰な乳がんには特殊な薬が効くわけです。

説明者：トリプルネガティブではないということです。

説明者：「過剰発現していない」という表現が正しいでしょうか。検討させていただきます。

ハ 3：説明文書7頁の「研究の目的」のところは、どう直されるのだろうと思うくらいわかりません。これは、過去10年以上にわたる久留米大学でのペプチドワクチン療法の試験の中で、乳がんの方が183例ですか？

説明者：そうです。この中で予防投与とあって、今回の研究と同じ患者さんが15例ありました。その中で14例が7.8年を過ぎまして、生存されているという意味です。

ハ 3：未だにお元気なのですか？

説明者：5例中4例が健在されていることを書いています。

ハ 3：「ペプチドワクチン療法を受けられて○年目で、○年間お元気です」という表現の方がわかりやすいですね？

説明者：そうですね。

ハ 3：本当に患者さんがこれを読むときに、「これはこんなに効果があるのだ」という実感が

少しでもできる方が良いと思いました。

説明者：ありがとうございます。そのあたりの表現についてもわかりやすく記載することを検討したいと思います。

ハ 1：おなじところですが、HLA-A24 というのは何ですか？

説明者：わかりにくいですよね…。

ハ 1：何かの略ですか？

説明者：白血球の血液型みたいなものです。

ハ 1：本人が持っている遺伝子とは違うのですか？

説明者：遺伝子とは違います。

ハ 1：これは不変のものなのですか？

説明者：白血球の型が A・B・C…とあって、それを HLA と言います。全て型を合わせていないと他の人の白血球をもらったときに拒絶してしまいます。リンパ球ですので、HLA が揃っているときちゃんと仕事をするし、揃っていなければ全く仕事をしないというような免疫機能が人間の中に備わっております。

そのため、HLA のタイプを合わせて、HLA-A24 を持っている人（日本人の 4 割）には A24 用のワクチンを打って、A2 を持っている人には A2 用のワクチンを打たないと効果がないということをもとに、この研究はなされるということです。

ハ 1：患者さんのリンパ球のタイプに合わせたワクチンを投与するという研究なのですね。

イ 1：少しわかりやすく記載していただけますか。

説明書：そうですね。馴染みのない用語ですので…。

ハ 1：一般的に生活している人にとっては馴染まないですよ。 「ペプチド」 とかもわかりません…。

イ 1：他にはありませんか？

ハ 3：説明文書 15 頁 10 項 1) ですが、自己負担額を全て合わせると大変な金額ですが、これで 60 名も集まるのでしょうか。

イ 1：ご指摘ありがとうございます。今までの臨床試験同様に、新薬の開発に向けた研究ですので、先進医療として民間の保険である程度カバーできます。カバーできない部分についてはご負担いただくこととなります。

説明者：金額が高額なのが問題ですね。自費で 520 万支払われる方はおそらくいません。現在、重粒子線等の治療をするために、医療保険に先進医療特約を付けておられる方も多いです。そのような医療保険に加入しておられる方は、費用は保険から全て下りると思いますので、参加していただけるのではないかと考えております。

ハ 3：久留米大学様でもう一つ別の試験（膠芽腫）を審査していますが、そのペプチドワクチンと今回では 1 回の値段が違いますよね？

説明者：もう一つの試験と比べていただくとわかりますが、もう一つ（膠芽腫）の方は 1 本ずつ投与します。今回の 2 本ずつ投与するので非常に高くなります。細かくご説明しますと、ワクチンをどのような間隔で、どのように投与していくのかを考えておまして、これは再発予防ですので、間隔を空けて 4 週に 1 回投与していきます。癌がもっと多く

あるものは毎週投与します。これは4週に1回、倍ずつ投与していくので、免疫機能が十分だということが我々の中であります。

したがって、再発予防については4週間に1回、ただし倍の用量を投与するというプロトコルになっておりますので、1回投与の費用が高いということになります。

ロ 2：今回参加できる患者さんは、ハイリスクの患者さんでリンパ節転移有ということですね。今おっしゃったこの研究の目的が「再発防止」ということですが、既にリンパ節に転移している患者さんの再発防止ですか？

説明者：基本的に、乳癌というのは早期であればトリプルネガティブであっても手術で十分コントロールできます。ホルモン陽性であってもトリプルネガティブであっても、手術して治療をすると差がないのです。だいたい8～9割は5年生存・10年生存があります。その中で、手術して取ったリンパ節に転移があった症例が再発しやすく、標準の早期乳癌より予後が2～3割悪いのです。そういった患者を対象に「ハイリスク」と言います。再発する可能性が高いということです。

説明者：リンパ節は全部取っています。リンパ節を取って、中を調べたらリンパ節にも転移していたということですか。

ロ 2：わかりました。ありがとうございました。

ハ 2：同意書の下部に「附随研究」とありますが、ここは説明文書16頁13項「試料・情報について」にあたりますよね。

説明者：同意書ですね。

ハ 2：「附随研究」と記載すると、「どの研究だろう」と思ってしまいますので、「試料の保管に同意して下さい」という方がわかりやすいのではないかと思いました。また、同意書の附随研究の欄についても、患者さんが20歳未満の場合は代諾者のサインが必要だと思います。また、研究期間が5年を超過しているのですが、それはよろしいのでしょうか。

説明者：投薬期間というのは実際に治療する期間として認定されています。それ以外の病状を観察する期間は別で、こちらは限定されていないと思います。

ご存知のとおり、乳癌は再発が非常に多くて、長く見ていかなければ再発はわからないので、観察期間を長く取るということにしております。

ハ 2：今後申請があったときにどう考えればよいのかと思ひまして…。

説明者：癌種によって期間は様々です。

ハ 2：ありがとうございました。

イ 1：他にはよろしいでしょうか？

イ 1：このような患者さんは、ペプチドワクチンを投与しない場合はどうしているのですか？

説明者：何もしないです。担当医によっては、UFTを処方する場合があります。

イ 1：これを投与することによって、今までしていたことをしなくなるという不利益はないのですね。

説明者：それはありません。

イ 1：以上でよろしいですか？

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。

(申請者退出後)

イ 1：説明文書が大幅改訂になるので継続審査でよろしいですね。

イ 1：今までの臨床試験を実施していますが、一つも有意差が得られていないのです。明確に「有効である」という証拠がないのです。本来であれば、それを記載したうえで、これだけの金額がかかるということを明記すると良いのでしょうか…。

ハ 3：気休めみたいなものですか？

イ 1：色々な癌で有効性は立証できていないですね…。

イ 1：それでは継続審査と致します。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年8月19日(月) 15時00分~18時00分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6階 613会議室
議題 : 再発膠芽腫に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法 (PPV-9) の第Ⅱ相臨床試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

久留米大学病院 脳神経外科 准教授 中村 英夫

実施医療機関 : 久留米大学病院 (単施設)

実施計画受領日 : 2019年6月17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、眞部委員、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 】

再発膠芽腫に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法 (PPV-9) の第Ⅱ相臨床試験

(久留米大学がんワクチンセンター 油谷先生より、修正内容についてご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

ハ 2 : 同意説明文書の 15 頁に誤字があります。2) の「初診時」の「診」が「心」になっています。また、3) の「自己負担分おお支払い」の「お」は「自己負担分のお支払い」に修正して下さい。

説明者 : ありがとうございます。

ハ 3 : 前回審査したときと費用が違っているのはなぜですか？

説明者 : ご説明申し上げます。ペプチドワクチンの提供場所が変わるという表現が正しいかと思えます。内部事情になりますが、10年以上、大学の中で大量にペプチドを買って大量生産しているので、現在の値段で提供できておりました。ところが、今回から先進医療 B で実施します。先進医療になると複数の施設を管理することになるので、薬剤の管理

が大変になります。そこで、薬剤をもう一度購入して、生産し、他のメーカーに委託して、次のステップに行くためにペプチドワクチンをグレードアップさせますので、費用が高くなってしまいました。

ハ 3：150万円以上は上がっていますよね？

説明者：はい。今までは大学の中でのレベル、GMPレベルではあるのですが、大学の中で生産して投与していたので、非常に安く提供できておりました。これを外注するとこのような値段になってしまいます。

ハ 2：その場合は、実施計画（様式第一）に記載していただくことになりますよね？実施計画8頁のマザーペプタイド合資会社というのは…

説明者：そこからの提供になります。

ハ 2：東洋紡は…

説明者：9個のアミノ酸からなるペプチドをアメリカから輸入して、製剤化するのは東洋紡です。それを一括して行うのがマザーペプタイドになります。マザーペプタイドが東洋紡に下請けをさせるということです。

ハ 2：わかりました。

イ 1：他にはありませんか？

イ 1：ペプチドワクチン療法で一番開発が進んでいるものは、治験でどこまで行っているのですか？

説明者：前立腺癌と膠芽腫です。前立腺癌は企業治験、膠芽腫は医師主導治験で第Ⅲ相治験まで行きました。第Ⅲ相治験の結果が有意に生命予後を伸ばさなかったため、企業治験の方は企業が撤退してしまいました。結果が伸びなかった理由をサブ解析したところ、理由がわかりましたので、もう一度実施したいのですが、企業が撤退してしまってお金がありません。そのため、先進医療Bに戻って「なぜ悪かったのか」を踏まえてもう一度試験をさせていただいて、結果が出れば再度どこかの企業と一緒にさせていただきたいというところです。

膠芽腫については医師主導治験で実施していますが、有意差が出ませんでした。こちらは、「CCL2」という膠芽腫が産生しているサイトカインがかなり免疫を左右するので、これをコントロールすれば「効く人は効く」ということがサブ解析でわかりました。それを踏まえてのプロトコルになります。

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。よろしくお願ひ致します。

(説明者退出後)

イ 1：修正がありましたね。

ロ 1：蒸し返すようで申し訳ないのですが、先ほどの唐先生の研究の時は、研究の目的がわからないという意見だったのですが、膠芽腫の方も説明文書の4頁「研究の目的」のところは、先ほどの乳がんの説明文書と同じ書き方をされています。

イ 1：そうですね…。

事務局：修正内容を明確に示すことができるのならば、簡便な審査で対応できる可能性も出てまいります。どのようなものが提出されるのかがわからない場合は、継続審査になるかと存じます。

ロ 1：個人的な意見を申し上げますが、久留米大学で協議されて再度検討されるべきです。

イ 1：そうですね…。では継続審議に致しましょう。どちらも統一して記載していただくようにしましょう。

イ 1：本日は以上と致します。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 8 月 19 日 (月) 15 時 00 分～18 時 00 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 : 未治療多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 -JSCT MM16-

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 59 施設

実施計画受領日 : 2018 年 12 月 20 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳委員、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 】

未治療多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 -JSCT MM16-

(事務局より資料に沿って報告を行った。)

【 質疑応答 】

事務局 : 九大が代表施設で、他院で発生した疾病等報告でございます。

詳細は資料をご覧ください。

イ 1 : すべて、他院で発生したものということですね？

事務局 : はい。

イ 1 : いずれも軽快していますね。何かご質問なり、お気づきの点はございますか？

いずれも説明文書の改訂等は必要ないという判断ですよ？

事務局 : はい。

イ 1 : よろしいでしょうか。

イ 2 : 特にありません。

- ハ 3：特にありません。
- ハ 2：ございません。
- ハ 1：特にありません。
- ロ 1：特にありません。
- ロ 2：特にありません。
- イ 1：以上と致します。ありがとうございました。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 8 月 19 日 (月) 15 時 00 分~18 時 00 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、眞部委員、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 】

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)

(事務局より資料に沿って報告を行った。)

【 質疑応答 】

事務局 : 九大が代表施設で、他院で発生した疾病等報告でございます。

詳細は資料をご覧ください。

イ 1 : すべて、他院で発生したものということですね？

事務局 : はい。

イ 1 : いずれも軽快していますね。何かご質問なり、お気づきの点はございますか？

いずれも説明文書の改訂等は必要ないという判断ですよ？

事務局 : はい。

- イ 1 : よろしいでしょうか。
- イ 2 : 特にありません。
- ハ 3 : 特にありません。
- ハ 2 : ございません。
- ハ 1 : 特にありません。
- ロ 1 : 特にありません。
- ロ 2 : 特にありません。
- イ 1 : 以上と致します。ありがとうございました。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年8月19日(月) 15時00分~18時00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 : 既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するドセタキセルと nab-パクリタキセルのランダム化比較第Ⅲ相試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 82 施設

実施計画受領日 : 2018年12月10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、眞部委員、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 】

既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するドセタキセルと nab-パクリタキセルのランダム化比較第Ⅲ相試験

(事務局より資料に沿って報告を行った。)

【 質疑応答 】

事務局 : 九大が代表施設で、他院で発生した疾病等報告でございます。

詳細は資料をご覧ください。

イ 1 : すべて、他院で発生したものということですね？

事務局 : はい。

イ 1 : いずれも軽快していますね。何かご質問なり、お気づきの点はございますか？

いずれも説明文書の改訂等は必要ないという判断ですよ？

事務局 : はい。

イ 1 : よろしいでしょうか。

イ 2 : 特にありません。

ハ 3 : 特にありません。

- ハ 2 : ございません。
- ハ 1 : 特にありません。
- ロ 1 : 特にありません。
- ロ 2 : 特にありません。
- イ 1 : 以上と致します。ありがとうございました。

以上

第 16 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 8 月 19 日 (月) 15 時 00 分~18 時 00 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 : 健康成人男性を対象とした生体リズムに及ぼす緑内障治療薬の影響

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 博多クリニック 吉原 達也

実施医療機関 : 博多クリニック (単施設)

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、眞部委員、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 】

健康成人男性を対象として生体リズムに及ぼす緑内障治療薬の影響

臨床研究法施行規則第 24 条第 5 則に則り終了届書および総括報告書の提出がなされた。

研究実施中に有害事象や不適合は認められず、研究計画書に沿って計画的かつ安全に遂行し、目的とした評価結果を得て、当該研究は予定通り終了した旨、総括報告書により報告された。

当委員会では、終了通知書 (統一書式 12)、終了届書 (別紙様式 1) および、総括報告書の提出を以て通知を受理した。

以上