

第 32 回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】 2020 年 12 月 18 日（金） 16：00～17：02

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 病棟 12 階 小会議室

【出欠席】 出席委員：西條，横山，長村(Web)，上田(Web)，宮崎，鈴木，小池(Web)，櫻井(Web)，宮坂，
種田，久保田
事務局：佐藤，貝沼，肥沼

【成立要件】 すべて満たし成立

(1)医学または 医療の専門家	(2)法律・生命 倫理の専門家	(3)一般の立場 の者	(4)5 名以上	(5)男女 1 名以 上	(6)同一医療機 関の者が半数 未満	(7)所属機関に 属しない者が 2 名以上
7 名	2 名	2 名	11 名	男 8 女 3	3/11	7 名

【議題 1】

議題名称 研究課題名	<新規審査>事務局管理番号：SP20003 PS 不良(PS2-3)の進展型小細胞肺癌患者に対するカルボプラチン+エトポシド +デュルバルマブ療法の第 II 相試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科 氏名：渡部 聡
研究者側出席者	渡部 聡
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020 年 11 月 13 日
技術専門員氏名	西條 康夫
結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員 (医学)：審査意見の業務資格をご確認いただきたい。 <抵触の申告なし></p> <p>指示・提案 1 について</p> <p>委員 (医学)：タイトルと対象症例の整合性について。対象は PS 不良の未治療進展型小細胞肺癌であり、 タイトルの記載整備を検討頂きたい。</p> <p>申請者：指摘はもつともで、入れた方がすっきりするが、既に各参加施設に COI の書式などの提出を求め て手続きを進めてしまい、再度集めるのに時間がかかる。また、タイトルには入っていないが、同意 説明文書やプロトコールのシェーマには未治療と明記されているので、誤って登録される事はない。 患者さんにも分かって頂けると思う。できればこのままのタイトルでご審議頂きたい。</p> <p>委員 (医学)：選択基準には入っているか。</p>	

申請者：入っている。

指示・提案 2 について

委員 (医学)：主要評価項目が忍容性となっているが、奏効率や 1 年生存率が低い場合の評価はどうするか。

申請者：主要評価項目は忍容性となっているが、プロトコル P42 16.1(2) 副次評価項目の中に 1 年生存割合を入れている。この症例数をもってすれば PS2,3 それぞれ生存割合については評価できるような症例数・デザインになっている。もし奏効割合が低かった場合には残念ながら忍容性は保たれたが、治療効果は低いレジメンになるかもしれないが、そのような評価も出来るデザインになっている。

質問 4 について

委員 (医学)：デュルバルマブ+プラチナ製剤+エトポシドとアテゾリズマブ+プラチナ製剤+エトポシドの臨床試験について、両者を比較した考察がないがデュルバルマブ+プラチナ製剤+エトポシドを採用した理由は何か。

申請者：指摘を受けてプロトコル p 11 を追記した。両者の直接比較の臨床試験はないのでそれぞれのフェーズⅢの結果を追記した。本プロトコルでデュルバルマブを選択した理由は、デュルバルマブの方が若干奏効割合が高い、サブグループ解析で有効性がやや上回っている、デュルバルマブの方が後発の治療なのでサポートが得られやすかったというところがある。

指示・提案 6 について

委員 (医学)：本臨床研究では PS 不良患者に対する忍容性の確認が目的の一つである。PS 不良者に対する標準治療として治療成績については記載されているが、有害事象については記載されていない。投与量の妥当性を示すためにも有害事象についてのまとめ、投与量の妥当性の根拠についても追記した方がよいのでは。

申請者：P9 に有害事象について追記した。また P11 に用量設定の根拠について追記した。

質問 8 について

委員 (医学)：JCOG9702 試験の対象者の年齢は 70 歳未満だが、当該研究において年齢の上限を外した理由について聞きたい。

申請者：指摘の通り JCOG9702 試験は 70 歳以上は含まれていなかったが、肺がんの方の高齢化が進み、レトロ解析で小細胞肺がんの方の年齢中央値は 70 歳を超えている。年齢制限を設けると対象者が限られる試験になる。70 歳以上で PS 不良の方も多く、アンメットニーズを解決する必要があると考えた。

JCOG の試験ではないが、レトロ解析で 70 歳以上の PS 不良例を含むプラチナ併用化学療法を受けた患者が無治療の患者よりも優位に生存期間が延長した例がある。70 歳以上であっても化学療法を受ける必要性があると感じ、まずは安全性を担保しつつ、試験を進めれば有用な結果が得られると想定し、70 歳以上も入れることにした。

委員 (医学)：これはステップ 1 と 2 があるのか。

申請者：まずは PS2 だけ 6 例登録して安全性を確認した後に、PS3 をオープンするとして安全性を担保している。

指示・提案 9 について

委員（医学）：PS3 の 70 歳以上の高齢者におけるカルボプラチン+エトポシドの安全性は確立されていない。本試験は安全性を考慮し 2 段階で構成されているが、PS2 の 6 症例 50% で安全性が確認されても、PS3 の 70 歳以上の症例に対する殺細胞性抗がん剤の安全性に関するエビデンスがない。70 歳以上の PS3 の症例は除外した方が良いのでは。

申請者：PS 不良の 70 歳以上の方へのアンメットニーズが高いという事と、PS3 の 70 歳以上の方でも基本的に臨床では化学療法を行っている。今のところエビデンスがなく、有害事象や有効性が分かっていないのが現状であり、この試験でエビデンスを構築できればと考えている。

指示・提案 13 について

委員（医学）：研究計画書には「一度登録された被験者は登録取り消し（データベースからの抹消）は行えない」とあるが、同意説明文書 P2 には「同意撤回した場合は既に収集された情報は破棄される」とある。研究計画書からは同意撤回できないように読み取れる。

申請者：こちらは EDC 上の運用の問題で、同意撤回ができないのではなく、誤登録や重複登録の場合に一度振った番号はデータベースからの削除が出来ないという意図から記載している。同意撤回できないという誤解を受けないように記載修正した。

質問 14.15 について

委員（医学）：導入療法の初回投与量を 80% にした根拠について。PS2 のカルボプラチン AUC4 で少なくともないか。

申請者：我々も迷ったところで、カルボプラチンで AUC4 はかなり少ない量だと思う。過去の JCOG9702 試験ではカルボプラチン AUC5、エトポシド 80 で行って効果は出たのだが、血液毒性がかなり強く出た。本試験は PS 不良に限った試験になっており、安全性を担保して初期投与量 4 で有害事象をみた後に、2 コース目からは投与量を増やせるデザインにした。

委員（医学）：80% にした根拠は。

申請者：化学療法で有害事象が起こった時の 1 段階減量が 80% というのが良く用いられるので、標準量の 80% にした。

質問 20 について

委員（医学）：主要評価項目の忍容性は副作用の程度が患者にとって忍容可能かという考え方であり、「4 サイクル実施完遂割合」（中止の基準は有害事象による化学療法の減量基準による）という観察者の評価に依存する基準では論理的に整合性がないのではないか。

申請者：この試験では忍容性が主要評価項目だが、検査所見・血液データ・生化学所見だけではなく、CTCAE を用いて自覚症状もグレーディングして評価する。自覚症状・他覚所見両方含めて忍容性を評価する。

指示・提案 21 について

委員 (医学) : 「本試験の目的以外に本試験で得られた症例データを使用しない」とありますが、研究計画書 p 49 に二次利用についての記載がある。症例データの二次利用の可能性があるなら、断定せずに二次利用について言及すべきである。

申請者 : 原則として使用しないが、必要に応じて協議手続きを行ったうえで二次利用ができるよう修正した。

質問 22.23 について

委員 (医学) : 厚労省のデータモニタリング委員会のガイドラインでは委員会は少なくとも 1 名以上の統計家を含む 3 名以上で構成されるとある。効果安全性評価委員会が 2 名の委員構成だが、症例数が多く、有害事象の発生が高頻度になると予想されるので、業務達成に支障はないか。
2 名で評価が割れた場合はどうするか。

申請者 : 研究代表医師の権限を考慮し、評価が割れた場合は研究代表医師の意見も併せて判断する。効果安全性評価委員会から中止等の意見が出た際は研究代表医師・事務局・理事も含めて検討する。

指示・提案 29 について

委員 (医学) : 「同意の撤回」と「研究への参加の中止」の違いと使い分けについて説明して欲しい。

申請者 : 同意の撤回は患者の意思による試験参加同意の撤回であり、それまでのデータも使えないし、その後の観察期間の追跡の対象とならない。試験参加中止の場合は理由によってはその後のデータの使用、中止理由等についても解析の対象になる。

質問 31 について

委員 (医学) : デュルバルマブ+プラチナ製剤+エトポシドが標準治療であるように読み取れる箇所がある。
アテゾリズマブ+プラチナ製剤+エトポシドは使用不可なのか。両治療法の差異を知りたい。

申請者 : いずれも標準治療であり、この試験に参加しない場合はアテゾリズマブ+プラチナ製剤+エトポシドの使用も可能である。PS 不良であっても医師の判断でプラクティスであってもいずれの治療も受ける事が出来る。承認に使われた試験のデザインが少しずつ違っており、両者の違いについても追記した。

指示・提案 40 について

委員 (医学) : 全身状態が不良の方を対象としており、ある程度の割合で副作用による死亡例が出てくると想定される。本試験による副作用および危険性、プラチナ併用療法との差異について同意説明文書にも明確に示した方が良い。副作用の発現が想定され、場合によっては治療関連死に至る事は予想されるが、実地医療でも同時に起こりうる事であり、試験に参加したからと危険が増すものではないという趣旨を説明すべきでは。

申請者 : 指摘の通り死亡のリスクがある事は説明すべきであるので、同意説明文書 P12 にリスク、過去の試験の死亡率についても記載した。また試験に参加したから危険が増すものではないという趣旨で、

試験に参加しない場合であっても、抗がん剤治療や免疫療法による治療関連死を完全に避けることは出来ないと追加した。

指示・提案 43 について

委員 (医学)：同意説明文書の利益に「PS 良好な患者にプラチナ併用療法と免疫療法の併用を用いた場合と同等の治療効果が期待できる」とある。「同等」とはどれくらいなのか対象者にはわからず、過度な期待を持たせるかもしれない。研究計画書には「直接的な利益はない」、「一定の効果が期待でき生存期間の延長に繋がる可能性がある」とあり、このようなニュアンスは取って記載しないのか。

申請者：あえて記載しないのではなく、不十分だった。同意説明文書 p 13 に治療による利益を受けることがある事と、参加した本人だけではなく、将来同じように全身状態が低下した方へのエビデンス構築ができ、将来の方への利益があると記載した。本プロトコールは減量しているので若干安全性についても担保されていると追記してある。

委員 (医学)：追加で何かあればお願いしたい。

申請者：こちらから質問よろしいか。質問 10 について、本試験は 6 例 PS2 で登録して、効果安全評価委員会の結論が出るまでは 7 例目を登録しないと記載している。6 例登録した時点で重篤な疾病などが EDC で分かっている、明らかに危険そうで委員会の開催を待たなければという場合は登録を止めるべきだが、ある程度安全性が分かっている場合は PS2 に関しては登録を止めずに 7 例目にいっているのではという意見があった。PS3 はオープンしないが PS2 は登録を続けていいのではという意見が出ているがどのように考えるか。

委員 (医学)：個人的には十分データを吟味しながらであれば、効安の結論を待たずに止めないで継続していいのではと思う。

委員 (医学)：開催要件、手順に落としてあらかじめどうするか決めておけばよい。第一段階で確実に実施すると盛り込むのであれば必要だが、グレードいくつ以上のものがなければ開催しないなど明記して進めれば良い。

委員 (医学)：検討いただいて、SOP、手順書の中で反映していただきたい。

<申請者退出>

委員 (医学)：提案頂いた箇所については適切に回答・修正されたが、追加で意見あるか。

<意見なし>ではこのまま承認とする。

【議題 2】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18002
研究課題名	2 型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 循環器内科学 氏名：南野 徹

資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年12月11日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u> : 審査意見の業務資格をご確認いただきたい。<抵触なし></p> <p><u>(事務局)</u> : 添付文書が変更されたことに伴う医薬品等の概要を記載した文書の改訂である。内容の変更はないと聞いている。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : これは事務局による簡便審査対象ではないか。</p> <p><u>(事務局)</u> : 内規に規定がなく対象でない。未承認の医薬品等では審議いただく必要があると考えるが、承認済みの医薬品等の添付文書を用いている場合については今後検討したい。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : その方がよいかと思う。これは承認ということで。<意見なし></p>	

【議題3】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP19003
研究課題名	既治療 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対するアテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法の第 II 相臨床試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科 氏名：菊地 利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年12月7日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u> : 審査意見の業務資格をご確認いただきたい。<抵触なし></p> <p><u>(事務局)</u> : 主に症例募集期間終了が近いための対応で、症例が入る見込みがない参加施設の削除、解析時期を前倒しという変更である。それ以外は人事異動の変更に伴う変更、添付文書の変更、誤記修正、進捗状況の変更である。</p> <p><u>委員 (医学)</u> : よろしいか。<意見なし>では承認としたい。</p>	

【議題4】

議題名称	<中止>事務局管理番号：SP18013
研究課題名	冠動脈疾患合併骨粗鬆症症例に対するデノスマブ群とアレンドロン酸群の冠動脈石灰化スコアに与える影響を評価するための非盲検化群間比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 循環器内科学 氏名：久保田 直樹
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年12月18日
結論	承認
質疑応答内容	

委員（医学）：審査意見の業務資格をご確認いただきたい。＜抵触なし＞

（事務局）：本年 7 月に定期報告の段階で、1 例しか組み入れがなく中止の方向との報告であった。組入れられた 1 例について予定されたスケジュールを完遂したことを受けて中止の手続きが出された。

委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認としたい。

【審議】

（事務局）：資格確認書について、大学内で紙書類の廃止や署名廃止による合理化の検討をしておりますことを発端として、資格確認書類の廃止を提案する。改善案として、いずれも審議時に COI の企業一覧の入った資料を審査資料提供と同時に提供するので、これを基に確認いただき、抵触した場合は議事から外れていただく。確認を実施した旨の記録は議事録に残す。来月の審査からこの手続きを進めたい。

委員（医学）：臨床研究法でも署名が必要とは書いていないとの理解で合っているか。

（事務局）：そのように考えている。

委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認としたい。

【報告】

①CRB 協議会について：

委員会認定の更新の状況についての情報交換と委員会の移管手続きについて意見交換があった。

②実地調査について：

本年度実地調査対象として選定され、1 月 21 日に調査員が訪問し、事務局員にヒアリングを行う予定。委員の先生方には参加いただく必要はない。施行規則 83 条、84 条、85 条の資料が調査対象となっており、それぞれ記録は作成済み。

③来年度のスケジュール：

今年度同様に第三金曜日の 16 時から。受付日については祝日等にかかる場合少々変更したので確認いただきたい。

以上