

第34回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】2021年2月19日（金）16：00～16：37

【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(Web)，種田，久保田

事務局：佐藤，肥沼，貝沼

【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：SP20005 肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対する GM-CSF 吸入療法の単施設非盲検探索的試験（GNP 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
研究者側出席者	新潟大学医歯学総合病院 菊地 利明・島 賢治郎
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年1月13日
技術専門員氏名	新潟大学医歯学総合病院 呼吸器外科 小池 輝元
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頂きたい。 <抵触の申告なし>	
<u>追加項目について</u> 申請者：意見に基づき修正した箇所他に変更追記した箇所について説明する。副次的評価項目として患者さんから得られた菌の生化学的性状を調べることを追加した。同意説明文書にも記載追加している。個人情報取り扱いに支障はないと考えている。	
<u>質問2について</u> 委員（医学）：①非結核性抗酸菌（NTM）／肺 MAC 症に対する治療法（薬）の開発が遅延している要因② GM-CSF 吸入の意義、吸入期間及び休薬を含むスケジュールの妥当性③国内未承認薬(サルグラモス	

チム)を選択する根拠、を知りたい。

申請者：①抗菌薬一般的な開発が遅延している。抗菌薬は効くと細菌がなくなり、使い続けると耐性化してしまい使われなくなるため、製薬会社として開発のモチベーションにつながらず、感染症の抗菌薬は開発が難しいと考えている。②抗菌薬としては二ヶ月くらいから効果が出始めると言われている。本試験はパイロットスタディで次相試験に繋げるため早く結果が欲しいこともあり、吸入期間を最低4ヵ月とした。休薬を含むスケジュールについて、これまで GM-CSF 吸入は癌患者さんの抗癌作用を発揮することで長らく研究され、常に1週吸入、1週休薬というスケジュールで行われていた。そこで得られた安全性を使いたいのでこのスケジュールを踏襲している。③イーストで作った薬剤と大腸菌で作った薬剤の2種があり、本邦はいずれも未承認だが、大腸菌で作られた薬剤は FDA の承認を受けておらず、今回使用するイーストで作られた薬剤は吸入ではないが FDA の承認を受けている。

質問 4 について

委員 (医学)：主要評価項目は陰性となった患者の割合であるが、集積可能症例数からの想定に記載がある。本研究は、今後の臨床試験実施の推奨用量の設定の根拠ともなるかと思うが、各群で有意差が出ない場合にどのように設定するのか等想定されているか。

申請者：今まで非結核性抗酸菌の抗菌薬の治験では3回連続して菌が陰性かを見ている経緯がある。今回はなるべく短期間で終わらせたいため4週間の吸入期間としたが3回陰性が得られない可能性がある。そこで副次評価項目で二ヶ月しか陰性にならなかった方、最後だけ陰性になった方、今後陰性になるかもしれない方を含めて解析し、有用な結果を得たい。

質問 5, 指示提案 6 について

委員 (医学)：主要評価項目は、3回連続陰性となった場合を規定している。投与後4週か8週で陰性となることを想定しているのか。研究計画書にはこの時期的な考察がなく、副次的評価項目に12-16週と2回連続の項目がはいっている。投与開始後4、8、12週と8、12、16の2パターンが想定されるのか。仮に4、8、12陰性で16で陽性となった場合の取り扱いはどうするか。

申請者：次相に繋がるかどうかを考えた。また、この感染症は家の中の浴室などの菌が原因という事が多く、また違う菌が生着することも考えられる。3回陰性であればその方は有効となるべく広くとりたいと考えている。ただ、本当に効果を見るということになると今後、後期Ⅱ相もしくはⅢ相で、ずっと陰性であるか確認することになると思うが、今回は次相に進めるかどうかを考え、1回でも3回連続して陰性になった方は一般的に菌陰性化と捉えるため、次に仮に陽性となったとしても有効と考える。

質問 8 について

委員 (医学)：当該対象患者は吸入2回目以降自宅で調製する計画である。ランダム化により割り当てられる群に関連して、

- ・「吸入マニュアル」のタイトルが同一で研究者側にリスクが発生すると考える。
- ・研究対象者が自宅で吸入したかどうか、コンプライアンスの確認はどうするか。
- ・説明文書内に対象自身がどのような負担(研究への協力)が必要であるか、記載整備されたい。

申請者：吸入マニュアルはタイトルで高用量群か中用量・低用量かを明示するよう変更し取り違えないよう

修正した。コンプライアンスについて、使用済みバイアルと未使用バイアルは全て回収し、コンプライアンスを確認する。研究に参加することによる負担は説明文書にまとめて記載した。

質問 9, 指示提案 10 について

委員 (医学) : 今回の試験で用量を今回の 3 群に設定した意義について。また各群が 5 名ずつと比較的少人数だが、症例が偏る可能性はないか。PAP の phase III 試験では中投与量が採用されているので、低用量群は不要では。

申請者 : 今回は用量の探索も目的の一つである。3 群に設定した理由は、高用量群には、2 例の症例報告ではあるが、既に論文で効果が発表されている用量を設定した。中用量群は国内で肺胞蛋白症に使用されていた用量を設定した。低用量群は肺胞蛋白症で使用されていた用量の半分であるが、抗 GM-CSF 自己抗体を有する肺胞蛋白症に対し、今回の対象症例は中和抗体がない患者となるため、より少ない用量で効く可能性を探索的に見るため設定した。症例が偏る可能性はあるが、患者の選定の段階でなるべく均一な患者群にしたい。

質問 11 について

委員 (医学) : 先行の大規模無作為化試験では 12 サイクルで実施された。その結果から本研究は 8 サイクルで十分と判断したのか。

申請者 : 今回は早く次相に進みたいため 4 ヶ月というなるべく最低限の期間ということで、8 サイクル 4 ヶ月を設定している。

質問 12 について

委員 (医学) : ⑥説明文書内の QOL 調査の箇所には、QOL 調査が求める項目や内容説明の方が良い。⑦「HRCT, 希望する対象者のみ」とあるが、HRCT は実臨床では患者の希望に応じて実施されると読み取れる。研究として協力をいただける場合に実施するという意図であれば、この検査費用は研究者側の負担では。⑧、⑨検体採血 : 研究用の試料についての依頼となる点、経費は研究者側が負担する等、説明文書へ反映をお願いする。

申請者 : QOL 調査の内容について説明文書内に記載した。HRCT について費用は研究者が負担するが希望されるかを確認し、希望される方のみ実施する。検体採血についても説明文書に記載した。

質問 15 について

委員 (医学) : 肺 NTM 症の薬物療法に指定がないが、標準治療でなくても可であるか。

申請者 : 引用文献載せた現行のガイドラインに載っている治療を標準治療と考えている。

質問 16 について

委員 (医学) : 呼吸器症状は軽症から重症の方まで組み入れ可能か。安全性の観点からも被験者の重症度について規定する必要はないか。

申請者 : 一般状態が悪い方は研究責任医師の判断で除外できる。本試験は非結核性抗酸菌症の中では比較的軽症の方に限定して試験を組んでいる。喀痰の塗抹検査が 1+の方までと考え 2+と 3+の方は除外す

る。

指示・提案 21 について

委員 (医学)：無効の基準がなく、中止基準に無効中止を加える必要はないか。

申請者：さらなる無効については既に挙げている中止基準に相当すると考える。また、そもそも薬物治療に無効な方のみを対象とすることを記載した。

質問 24,25 について

委員 (医学)：(1)予想される利益について、治療により効果が出る可能性がある、と記載してよいかと思う。
(同意説明文書も同様)

申請者：「治療の結果菌陰性化等の臨床上の利益が出る可能性がある」とプロトコルと説明文書に記載した。

指示・提案 26 について

委員 (医学)：不利益に関し、来院回数増は交通費等を含め被験者の経済的不利益に当たるが記載されていない。どのくらい来院回数が増えるかなど具体的に説明書に記すべきではないか。また、自分で用意するものとして、ミルトン原液などがあげられているが、これらも経済的不利益に当たり、説明書に記載すべきと考える。

申請者：精神的、経済的負担に関して、改めて予想される不利益として研究計画書、同意説明文書に追記した。

指示・提案 29,30, 質問 31 について

委員 (医学)：ノーベルファーマ出資の教員である先生方は、本研究の〇〇には関与しない、などと明記すること。利益相反管理計画では、試験薬の提供について研究計画書及び説明文書に記載する旨が記されている。しかし、研究計画書では試験薬の本邦の予定製造販売企業は記載されているものの、両資料ともに試験薬提供についての記載が見あたらない。ノーベルファーマとの利益相反について記載はあるが、研究資金なのか研究薬の提供なのか。同意説明文書の「AMED の研究開発費 (予定)」という記載も分かりづらく、説明が必要である。

申請者：ノーベルファーマ出資の教員である先生はデータ管理には関与しない旨を記載した。利益相反についてはその旨ノーベルファーマであることを記載した。試験薬の提供はノーベルファーマで、研究資金については AMED に申請中であったが本日採択の連絡を受けたので、研究資金は AMED からとなる。以上を研究計画書、同意説明文書に記載した。

指示・提案 33 について

委員 (医学)：同意説明文書に NTM 患者に GM-CSF 吸入療法を行う背景、GM-CSF 吸入療法が有効な機序、有効性に関する期待度などの説明がない。

申請者：「1.5 研究の目的と意義」に記載を追加した。

質問 36 について

委員 (医学) : 説明書 P 1 「1.2 参加と撤回の自由について」後段に「匿名化されてしまっている場合は、廃棄することができません」とあるが、対応表は作成しないのか (計画書 P18 の 13 には「本院が対応表を保有する場合には～」とある)。対応表があれば廃棄は可能である。

申請者 : 指摘に従い当該記載は削除した。

指示・提案 42 について

委員 (医学) : 研究で使用するサルグラモスチムは、未承認薬でもあり、投与によって本疾患にどのような効果が期待できるか、より具体的に説明が必要と考える。

申請者 : 同意説明文書の「1.5 研究の目的と意義」に記載した。

指示・提案 47 について

委員 (医学) : 副作用の発症率・因果関係は不明とあるが、薬剤との因果関係が疑われる重篤なものがあるかどうかに関して、頻度等少し詳しく記載をした方が良い。

申請者 : 同意説明文書の「4.2 予想される不利益」の「因果関係が疑われる重篤な副作用について」に追記した。発症率は不明と記載している。

委員 (医学) : FDA で承認されている英文を基に修正したのか。

申請者 : それと治験薬概要書を元とした。

質問 48 について

委員 (医学) : 1.5 の「研究の目的と意義」では、対象者は『標準的な治療法の効果の不十分だった患者さん、もしくは副作用のために治療が続けられなかった患者さん』と規定されているが、ここで改めて標準治療の説明もされている。対象者が研究に参加しない場合の「最も良いと考えられる治療」は、標準治療の継続又は外科手術の中から選択するという解釈になるか。

申請者 : 標準治療で効果がなかった患者さんがこの試験の対象となるため、その効果がなかった治療を続けるか、もしくは若い方であれば手術を受けるという選択肢もある。その辺も含めて同意説明文書に記載した。

質問 51 について

委員 (医学) : 無過失 (補償) の場合についてしか記載がないが、対象者自身に故意または重過失がある場合に救済や補償を受けられない等の記載をしていることとのバランス上、研究者側に過失がある場合には損害賠償を行うこと、損害賠償及び補償のいずれについてもこれに備えて保険に加入していること、についてもふれた方が良い。

申請者 : 説明文書にそのように記載した。

委員 (医学) : 総評はここに書いてある通りである。私を取り上げた質問意見は以上であるが、他に委員の先生方よろしいか。 <意見なし>

<申請者退出>

委員（医学）：元々よくできた計画書で、全ての質問提案については明確に答えていただいたと思う。追加の意見はあるか。オンラインの先生方がいいか。特に追加の訂正はなければ承認としたい。
 <意見なし>では承認とする。

<審議終了>

【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)	2021 年 2 月 12 日
結論	承認
質疑応答内容	
委員（医学）：COI の確認をしたい。<申告なし> (事務局)：研究分担医師 1 名削除の変更内容である。 委員（医学）：分担医師 1 名の削除である。よろしいか。<意見なし>承認とする。	

【議題 3】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP20002
研究課題名	血液透析患者における PMMA 膜の蛋白質吸着特性を評価するランダム化クロスオーバーオープンラベル比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 氏名：山本 卓
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 2 月 10 日
結論	承認
質疑応答内容	
委員（医学）：COI の確認をしたい。<申告なし> (事務局)：観察項目の記載整備であり、詳細に追記したところと、プロトコールと同意説明文書の不整合を修正した。 委員（医学）：よろしいか。<意見なし>	

【議題 4】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP20003
研究課題名	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
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 2 月 10 日
結論	承認
質疑応答内容	
<u>委員 (医学)</u> ：COI の確認をしたい。＜申告なし＞ <u>(事務局)</u> ：研究に関する問合せ先の変更であり、厚生労働省の指示と聞いている。 <u>委員 (医学)</u> ：よろしいか。＜意見なし＞	

【報告：簡便審査】

(事務局)：SP20003 に対して、管理者許可の有無と契約の有無の変更があり、簡便審査で許可した。

【事務連絡】

以下、事務局より連絡を行った。

- 委員の追加：小児外科学 教授 木下先生について厚生労働省への届け出済み。

以上