

## 第 39 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 07 月 16 日（金） 16：00～16：52

【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，(Web 参加)長村(SP18004 審査を除く)，(Web 参加)上田，宮崎，鈴木，小池，木下，(Web 参加)櫻井，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
8 名	2 名	2 名	12 名	男 9 女 3	4/12	7 名

### 【議題 1】

議題名称	<新規審査>事務局管理番号：SP21001
研究課題名	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象にエンブレル®皮下注の有効性と安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：阿部 理一郎
研究者側出席者	阿部 理一郎・荻根沢 真帆子
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 6 月 11 日
技術専門員氏名	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上田 隆宏
結論	継続審査
質疑応答内容	
<p>委員長（医学）：審査意見の業務資格をご確認頂きたい。</p> <p style="padding-left: 40px;">&lt;抵触の申告なし&gt;</p> <p>指示・提案 1 について</p> <p>委員（医学）：本剤の有効性が示されると判断するためには、どのような結果を求めているのか。使用しない場合の予測数値を含め、説明の追記を求める。</p> <p>再上皮化については、痂皮と混同される可能性も否定できず、多施設共同研究のため施設ごとに評価がずれる可能性もある。主要評価判定を適切に行えるような研究者向け教育についてはどのように行う予定か。</p> <p>また、客観的な資料となる臨床写真については病変の推移が事後に第三者からも確認できるよう、一定の基準を設けることを勧める。</p>	

申請者：SJSは希少疾患なので、大規模な前向き試験は台湾で行われたエタネルセプト単独治療とステロイド単独治療の比較試験のみであり、この試験のデータとの比較を考えている。

主要評価項目である再上皮化完了までの日数は、ステロイド単独治療のデータを本研究の条件に合わせて算出した結果、平均値 16.7 日となり、この期間より早く再上皮化すれば有効性を示せると考えている。

再上皮化については、施設ごとに評価がずれる可能性を指摘されたが、研究者向けの教育として定期ミーティングを開催し、評価が適切に行えるようにする。

病勢スコアの眼病変については、皮膚科医が評価する場合もあるので、眼病変の写真を載せたプロトコルを作成する予定である。

客観的な資料となりうる臨床写真については、撮影部位を主要病変部から、七か所の部位に統一するよう修正した。

委員（医学）：この臨床試験の主要評価項目について、何をもって本治療が有効と判断するかが研究計画書に書かれていない。回答では再上皮化が 16.7 日より短ければ有効と判断するとの事だが、統計学的に有効との検定等を行わないのか。

申請者：指摘の通り、理想は統計学的に示すことだが、この疾患は 100 万人に数名の希少疾患で、目標症例数も少なく、統計学的な有意性を示すのは難しいと考えている。先の大規模試験の平均値を指標としたい。

委員（医学）：統計学上の平均は正規分布の時は平均値、正規分布でない場合は中央値を取るが、他の論文はみな平均値をとっているのか。

申請者：そのようになっている。

委員（医学）：今回の試験は探索的なこともあり、主要評価項目の統計学的な有意については、今の回答でも良いと思う。また教育について、研究中に定期ミーティングを開くとの事だが、途中で基準が変わる可能性があるため、研究が始まる前に、しっかりとした基準を設定すべきである。

申請者：了解した。

#### 指示・提案 3 について

委員（医学）：病勢評価スコアを選択除外基準に設定しなかった理由について説明を求める。また、組み入れ症例が既存治療効果不十分である事が分かりにくくなることから、症例ごとに既存治療効果不十分であると判断した理由を詳細に記録すべきである。

申請者：病勢評価スコアについては PMDA で過去に承認された SJS/TEN に対する IVIg 治療の際に評価項目として使われているが、選択除外基準には設定されていなかった。病勢評価スコアを選択除外基準に設定してしまうと、病勢評価スコアを用いたスコアリングで変化量を評価する際、有効性の評価が困難になってしまうと考えた。

既存治療効果不十分であると判断するにあたり、新たに基準を設け、判断した理由は被験者の背景として EDC 入力を行う事とした。

基準については、臨床で皮膚症状を診る際の紅斑の色調、水泡・糜爛の新生、皮膚剥離が上皮化しない事などを、治療が効いていないことを判断する指標として設定した。

#### 指示・提案 4 について

委員 (医学) : 併用薬にフィブラストスプレー・プロスタグランジン製剤の外用は可能か。可能な場合有効性の評価に影響を与えないか。

申請者 : 併用は不可になる。一般的に SJS/TEN の治療に通常上記 2 剤は使用しないので、敢えて追記はしない。

#### 指示・提案 6 について

委員 (医学) : 「効果がみられないにも関わらず同様のステロイド薬投与を継続し、少量ずつ増量減量を繰り返すことは避ける」とあるが、本試験においてエンブレル投与開始時のステロイド投与は継続するのか。その際は同意説明文書にも、ステロイドの効かない人にもステロイドを継続する旨の説明が必要である。

申請者 : ステロイドの投与は継続する。同意説明文書にもその旨追記した。

委員 (医学) : 研究計画書にはほとんど言及されていなく、記載はあるか。

申請者 : 併用制限療法の欄にステロイドを同量で継続する旨記載してある。

委員 (医学) : 同意説明文書に追記したとあるが、ステロイドが効かない患者を対象にしている、ステロイドを継続するというのは矛盾があるのでは。被験者に分かるような説明が必要である。

申請者 : 基本的に難治で致死的な患者を対象にしている、ステロイドとエタネルセプトを比較するような研究ではなく、ステロイドにプラスしてエタネルセプトを追加して効果をみるというような主旨の研究である。指摘のように分かりづらい部分があるかもしれないので、ステロイドが効かないので追加の治療をするという主旨を分かってもらえるように同意説明文書を修正したい。

#### 指示・提案 7 について

委員 (医学) : 症例集積性の観点からの症例数の設定根拠が記載されているが、主要評価項目である再上皮化までの期間による有効性を検討できる症例数として設定されているか。

申請者 : 統計学的な設定も検討したが、SJS/TEN は希少疾患のため、主要評価を検討できる症例数を 2 年間で集積するのは難しいのが現実である。

この症例数は SJS/TEN における IVIg 治療の際と同じ設定で PMDA から承認されている。本研究は探索的な目的であり、統計学的な設定ではなく実現可能な目標症例数を設定した。

#### 指示・提案 9 について

委員 (医学) : 死亡例はないとのことだが、海外論文で SJS/TEN に対する ETN 療法実施の際に発生した有害事象等があるか。

申請者 : 死亡例はなかったケースはイタリアでの報告である。台湾での試験では死亡例が確認されている。重篤な有害事象として敗血症・呼吸不全・双極性障害があったが、ETN 療法との関連性はないと報告されている。

#### 指示・提案 15 について

委員 (医学) : 除外基準について、重篤な心機能低下や肝障害、貧血に関しての具体的な基準値を設ける必要はないか。肺炎などの全身感染症についても事前にチェックする必要はないか。

申請者 : 除外基準は最終的には担当医師が判断する。治験などの除外基準でも基準値を設けていないものは多々あり、また SJS/TEN に対する IVIg 治験でも具体的な基準値は設けていなかった。  
重篤な感染症や敗血症を合併する患者は除外する旨追記した。

#### 指示・提案 16 について

委員 (医学) : 代諾者からの同意を得る場合とは、研究対象者に一過性の意識レベルの低下がある場合に限定されるという事か。本研究は「研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における」研究対象者からの同意のない研究の実施は予定していないのか。(倫理指針第 4 条第 8 の 8)

申請者 : 代諾者に関しては一過性の意識レベルの低下の方のみに限定している。持続的な意識障害や、認知症の方も対象にすると、病勢評価スコアに倦怠感を評価する項目があり、評価しにくいと考えた。

#### 指示・提案 17 について

委員 (医学) : 皮膚評価を多施設で実施するが、主観的な皮膚症状の評価で、研究者間によるばらつきを最小にする方策があるか。

申請者 : 皮膚症状の評価が主観的になるのは仕方がないと考えている。IVIg 治験でも特に方策を取らなかったが PMDA から承認されている。臨床写真をまとめて評価する方策も考えたが、経験上写真から大きい変化はわかっても、小さい変化は捉えにくく、評価が難しいと考えた。

委員 (医学) : さきほどの回答で研究者向けの教育研修を行い、意思統一して評価を決めるとあったので、そこで対策がとれると思う。

#### 指示・提案 20 について

委員 (医学) : 本疾患は希少疾患であり、症例数が少数であることはやむないと思うが、統計解析の方法で「検定により検証的な評価は行わない」とある。期待有効率・閾値有効率はあると思うので、次のステップに進む基準、適応拡大までの展望があれば教えてほしい。

申請者 : 本研究は探索的試験として実施し、先進医療 B に進むことを計画している。先進医療 B の事前相談を厚労省に行った際、国内でのエタネルセプトの使用実績がないと申請が難しいと指摘を受けた。本研究の主要評価で有効性を確認できたならば、協力機関や症例数を増やして追加試験を予定している。全国で先進医療 B を行い、学会主導の公知申請を行いたい。

委員 (医学) : 最初の質問と被るが、予想される効果はどの程度と考えているか。規制当局との相談の中で話をしなかったか。

申請者 : 事前相談ではそこまでの話にはならなかった。確実なデータとしては台湾のデータから 2 日程度改善すると期待している。

#### 質問 25 について

委員 (医学) : 本治療でもし効果がなかった場合の対応について記載する必要はないか。

申請者：中止基準の、病気の状態や治療経過などから担当医師が研究中止を判断した場合が当てはまる状況と考える。同意説明文書 1.6 に、効果がなかった場合は、中止し、適切な治療を行うことを追記した。

#### 指示・提案 26 について

委員 (医学)：代諾を必要とする患者さんについても対象であるが、有効な同意が取れない患者さんの参加が本試験の実施にあたり必要不可欠である理由について記載がないように思う。

申請者：エンブレルは、既存の治療にかわる予後改善の手段となり得るため、有効な同意がとれない患者さんの参加も行うことを記載した。

#### 質問 30、31 について

委員 (医学)：1.5 あるいは 4.2 に記載されている採血は「ステロイドが効かないことを予測するタンパク質を同定するため」の研究に用いられるが、この研究と、8 に二次利用として考えられている「SJS/TEN におけるステロイド療法不応となるリスク予測のバイオマーカー」は異なるのか。今回の申請はステロイド不応の方が対象であり、ステロイド反応性の患者由来の試料等がないと対比できないように思われるが、他の検体を使用するのか。

申請者：SJS/TEN におけるステロイド療法不応となるリスク予測のバイオマーカーの同定も同じ研究内の内容になるため、2 次利用部分から削除した。過去のステロイド反応性の患者血清と比較する予定である。

#### 指示・提案 32 について

委員 (医学)：この項目の説明文は同じ言葉が繰り返され、一般的に読み取るには全体として分かりにくい。

申請者：具体例の通りに同意説明文書を修正した。

#### 質問 34 について

委員 (医学)：本研究と別途研究が混同しているのではないかと。続いて「エンブレルを投与する前の血液を分析することで…」とあるが、「投与前の血液を分析」なら、投与後のプラス 30ml の追加採血は不要なのではないか。

申請者：「投与前」から「投与前後」に修正した。

#### 指示・提案 40 について

委員 (医学)：「あなた自身へは直接の利益はありません」と記載されているが、本臨床研究は、ステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法等を上回る有効性を期待して計画され、二段落目には有効性を期待している旨が記載されているため、修正を検討されたい。

申請者：「あなた自身へは直接の利益はありません」の文章を削除した。

#### 指示・提案 48 について

委員 (医学)：副作用の頻度のみ書かれていますが、どのくらい深刻なのかの評価の概要は書くべきではないか？ 例えば死亡率や死亡事例の報告の有無等は記載すべきではないか。

申請者：エンブレルインタビューフォームを参考に死亡事例の報告の有無を追記した。死亡率は書かれていなかったなので、死亡事例のみとした。

委員（生命倫理・法律の専門家）：報告ありなしのみの記載の修正がなされたということか。

申請者：インタビューフォームからはそこまでしかわからなかったため、そちらを追加した。

委員（生命倫理・法律の専門家）：承知した。

#### 質問 49 について

委員（医学）：重篤な副作用の中にスティーヴンス・ジョンソン症候群が入っているが、もともとスティーヴンス・ジョンソン症候群の人にこの薬剤導入で副作用がスティーヴンス・ジョンソン症候群が発症した状況とはどのように判断するのか？原病の再燃や悪化とどのように区別するのか？研究計画書の p21 も同様。

申請者：エタネルセプトによる SJS/TEN の発症は、発症までの期間が数年単位で、4 年経過した発症の報告があった。期間で区別できると考える。

#### 指示・提案 52 について

委員（医学）：「ステロイド療法による死亡率が最も低かったと報告」とある。本疾患は重篤で死亡のリスクも高い疾患であるため、死亡のリスクについては、試験に参加する判断に必要なと思われる。

申請者：同意説明文書 1.5 に、SJS/TEN 死亡率を追記した。

#### 指示・提案 54 について

委員（医学）：・代諾者同意を行う場合、代諾者は被験者欄に署名されるのではなく、被験者のお名前を記載するなど、検討ください。・立会人（本人には同意の意思があり、筆記具が持てない場合）も想定される。同様に同意書の記載整備及び、研究計画書 13.1 等に立会人及び代諾者、あるいは代諾者同意の場合を想定した同意取得の手順について、記載整備いただきたい。

申請者：代諾者同意部分は、代諾者用の同意書、撤回書を新たに作成した。立会人同意に関して、同意書に記載した。研究計画書 7. 1 説明及び同意取得の時期及び方法に、立会人および代諾者、代諾者同意の場合を想定した同意取得方法などの記載をした。

委員（医学）：以上で質疑を終了する。

#### <申請者退出>

委員（医学）：修正点が 1 点あり、継続審査となる。同意説明文書にステロイド併用に関する記載を充実していただく。その他追加で意見はあるか。同意説明文書の一部の訂正であるため、簡便審査でよろしいか。<意見なし>では継続審査の簡便審査とする。

#### <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 氏名：南野 徹
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年7月9日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u>：COIの確認をしたい。&lt;申告なし&gt;</p> <p><u>(事務局)</u>：進捗状況を募集終了に変更、監査対象・方法の変更。具体的にはシステム監査の取りやめと遠隔監査の実施。人事異動に伴う変更、COI 申告の変更である。</p> <p><u>委員長 (医学)</u>：よろしいか。&lt;意見なし&gt;では承認としたい。</p>	

**【議題 3】**

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18004
研究課題名	Sensitizing EGFR uncommon mutation 陽性未治療非扁平上皮非小細胞肺癌に対する Afatinib と Chemotherapy を比較する第 III 相試験
研究責任医師	医療機関名：新潟県立がんセンター新潟病院 氏名：田中 洋史
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年7月9日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u>：COIの確認をしたい。</p> <p>&lt;1 名から審議に参加しない旨申告あり、その他申告なし&gt;</p> <p><u>(事務局)</u>：登録期間2年間延長、選択基準の明確化、人事異動に伴う COI を含む変更、実施医療施設の追加である。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：よろしいか。&lt;意見なし&gt;</p>	

**【議題 4】**

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18006
研究課題名	HMG-CoA 還元酵素阻害剤/コレステロール外用剤を用いた汗孔角化症に対する多施設共同二重盲検探索的研究
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院

	氏名：新熊 悟
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年7月8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)：進捗状況を募集終了に変更、人事異動に伴うCOI変更を含む。 委員(医学)：よろしいか。＜意見なし＞	

### 【議題5】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP18009
研究課題名	出血高危険度消化器内視鏡処置時の周術期におけるエドキサパン(リクシアナ®)を用いた抗凝固療法の入院期間短縮と安全性に関する研究
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：寺井 崇二
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年7月7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)：研究機関1年間の延長、進捗状況を募集終了に変更した。 委員(医学)：よろしいか。＜意見なし＞	

### 【議題6】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP19004
研究課題名	特発性肺線維症を合併した切除不能な小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ併用療法の第Ⅱ相試験(TORG1835/NEXT-SHIP)
研究責任医師	医療機関名：神奈川県立循環器呼吸病センター 氏名：池田 慧
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年7月9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)：人事異動に伴う変更でCOIの変更も含む。	



委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞

**【議題 7】**

議題名称	＜変更審査＞事務局管理番号：SP19007
研究課題名	上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第 II 相試験 (TORG1939/WJOG12919L)
研究責任医師	医療機関名： 関西医科大学付属病院 氏名：吉岡 弘鎮
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 7 月 6 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：人事異動に伴う変更で COI の変更も含む。 委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞	

**【事務連絡】**

以下、事務局より案内した。

- 次回以降のスケジュール

以上