第 49 回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】 2022 年 5 月 27 日（金）16：24～17：30

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内　病棟 12 階 小会議室 / Webex によるオンライン会議

【出 欠 席】 出席委員：木下，横山，長村（SP18004 の審査を除く），上田，宮﨑，鈴木，小池，宮坂，種田，久保田

欠席委員：櫻井

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	1 名	2 名	10 名	男 8 女 2	3/10	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：SP22001 自己免疫性肺胞蛋白症に対する Sargramostim 吸入法の特定臨床研究(PAGE II 試験)
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院　高度医療開発センター 氏名：　中田　光
研究者側出席者	中田　光
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 4 月 8 日
技術専門員氏名	小池　輝元
結論	継続審査

質疑応答内容

委員（医学）：COI の確認をしたい＜申告なし＞なお、技術専門員の先生についても COI 抵触していない事を確認した。

提案・質問 2,5,32 について

委員（医学）：臨床試験毎の有害事象の記載はあるが、安全性として考察した記載がない。本研究での初回投与後の受診は 12 週間後と間隔が空くので追記してはどうか。健常成人 500 μg単回吸入群においてのみ、血中サルグラモスチム濃度を測定できたが、半減期が短いように感じる。その薬物血中動態から、先行研究での 1 日 2 回吸入から 1 日 1 回吸入への移行は妥当なのか。3 回目の受診で次の 24 週間はより高い効果を期待して、リューカインの量を倍増する事で、安全性を含め患者への負担は増えないのか。いずれも安全性に関する質問である。

申請者：PAGE 試験では 250 μgを隔週で投与し、有効性と安全性を確認した。今回そのあとを受けて PAGE II試験を申請している。前半 24 週は 250 μg隔週投与で PAGE 試験と同じであり、効果の少なかった

患者さんに対して後半 24 週は 500 ㎍ 1 日一回投与する。PAGE 試験では 250 ㎍バイアルを 1 日 2 回に分けて、朝夕と 125 ㎍吸入したが、今回の PAGEⅡで 250 ㎍を 1 日 1 回夜寝る前に吸入する。後半の 500 ㎍増量も 1 日 1 回の吸入としている。

増量に対する安全性について、2015 年に非臨床試験でカニクイザル 24 頭に吸入投与の安全性を検証している。今回の 250 ㎍と同等の 5 ㎍/kg/Day から始めて、100 倍量の 500 ㎍/kg/Day まで Dose up して調べた。サルは全例剖検し、病理学的にも異常はなく、非臨床での安全性を確認した。

リューカインは 2000 年代にはメラノーマ、転移性の大腸がんの患者さんへの吸入療法として使用された際に Dose escalation study として、1 日 2000 ㎍まで 14 日間で徐々に増量する NCCTG 試験を実施し、忍容性が良好であると確認されている。今回の量でほぼ問題ないと考えている。

委員（医学）： カニクイザルの研究については、研究計画書・同意説明文書にも記載の追記、回答を頂き、Dose escalation 試験については意見書総括の 9 番でも回答を頂いているが、よろしいか。

提案・質問 3,5,6,9,10 について

委員（医学）：用量設定の根拠についての質問が比較的多かったので、確認したい。

当該研究において、1 日 1 回 250 ㎍を 24 週間隔週にて吸入とあるが、設定根拠について教えてほしい。今回の研究はサルグラモスチム吸入療法が薬事承認されるまでの患者救済の臨床研究と位置づけられているので、用法用量は変更しない方が有効性・安全性の面で無難と考えられるが、治療の簡便性のために 250 ㎍を一日 1 回吸入に変更している。これまでの臨床試験で 125 ㎍の 1 日 2 回吸入を選択した理由と、今回 250 ㎍ 1 日 1 回に変更した事による有効性の担保について説明してほしい。

申請者：今までの臨床試験では全て 250 ㎍ 1 日 2 回のプロトコールであった。PAGE 試験と同時に行われた同種同効薬である大腸菌由来の組み換え GM-CSF を使った IMPALA 試験という試験がある。リューカインは酵母由来の組み換え GM-CSF で、Bioactivity は同じであることが確認されている。IMPALA 試験は 1 バイアル 300 ㎍を 1 日 1 回で投与した。患者会からは、1 日 2 回だと朝 20 分から 30 分かけて吸入しなくてはならないので、1 日 1 回にしてほしいという強い要望があった。我々も簡便性を考えそのようなプロトコールにしたというのが一番大きな理由である。

PK(Pharmacokinetics)のデータに関しては、IMPALA 試験の血中半減期は 5.9 時間、我々は 4.7 時間でほぼ同等と考えている。一方、短い半減期で 1 日 1 回の投与で良いのかという問題もあるが、カニクイザルに 0.05mg、0.5mg と 2 段階で投与し、翌日に気管支肺胞洗浄をした洗浄液の中のリューカイン濃度を測定した。その際、血中濃度はほぼゼロだったのに対し、洗浄液中にはリューカイン濃度が残っていた。おそらく、血中の半減期、代謝と肺におけるクリアランスが違うと考えている。更に正確な追跡が必要だが、そこまでは調べていない。

委員（医学）：患者さんからの使い方の要望、あるいは有効性に関しては先生ご自身の研究から 1 回で良いとの事である。

委員（医学）：今話した IMPALA 試験について研究計画書に記載がない。有効性について 125 ㎍の 2 回が 64%くらいで、それよりも上なのか。

申請者：IMPALA 試験の結果はニューイングランドジャーナルに掲載されており、引用すべきと考える。効果に関しては、IMPALA 試験の肺胞-動脈血酸素分圧較差の吸入前後変化値について、偽薬との間で有意差がつかなかった。どちらが有効か断言はできないが、PAGE 試験では有意差がついた。

委員（医学）：研究計画書に追記が見られなかったので、IMPALA 試験についての追記を求める。

委員（医学）：250 ㎍ 1 日 1 回の吸入で本研究を行うが、承認用量はどうなるのか。

委員（医学）：用法用量は 1 日 1 回で承認されるのか。実臨床はどうなるのか。

申請者：250 ㎍を 1 日 2 回で分けた用量で承認され、実臨床でも 1 日 2 回吸入投与となる。第Ⅲ相の PAGE 試験で決められた用法用量でしか出来ないと考える。

委員（医学）：今回の 1 日 1 回の研究はどのように生かされるのか。

申請者：研究計画書の目的に記載したが、当初 1 月 14 日承認申請の予定だった申請が遅れ、患者会からの要望により、ノーベルファーマと話し合った。昨年 12 月には厚生労働省の審査管理課とも話し合い、Compassionate Use で患者さんに使わせてほしいと要望したが、特定臨床研究で申請してほしいと言われた。当面、患者の救済目的で行う。

残念ながら検証試験での効果として、有意差は出たが、半数以上の患者さんが 10mmHg 以上の改善には至らなかったので、今回吸入量を上げて設定をした。患者さんの救済が目的なので、科学的に検証するという作業は終わっていると考えている。

委員（医学）：今回効果のない人には吸入量を上げてやってみるが、承認はそれより低い用量という事か。

申請者：用量は 24 週間 250 ㎍隔週なので、まったく同じだが、1 日 1 回の吸入である。承認の用量は 1 日 250 ㎍を 2 回に分けて吸入する。

委員（医学）：この試験では効かない人には 500 ㎍まで上げるが、安全性は担保されているからという事で理解した。

提案・質問 7,21 について

委員（医学）：薬事承認後は研究を継続するか。

申請者：承認は早ければ 2023 年 5 月、遅くとも 2023 年 11 月を予定している。ノーベルファーマ社との話し合いによって、薬事承認をもって新規組み入れを終了する事とした。こちらに関して研究計画書を修正した。

提案・質問 12,14 について

委員（医学）：再増悪についての質問である。250 ㎍投与で効果が得られ経過観察を行う群において、肺胞蛋白症が増悪し、A-aDO2 などが低下する可能性はあるか、その場合吸入再開の選択肢はないのか。再増悪みられた場合の対応はどうするのか。

申請者：通常であれば再増悪した場合は再吸入を考えるのが当然だが、今回の場合 8 月から試験を開始し、48 週間後は薬事承認が近いので、再吸入は考えない。患者さんの状態が悪くなった場合は、全身麻酔下の全肺洗浄を行う。

委員（医学）：再吸入を行うという選択肢は許容されないという事か。

申請者：オフラベル(適応外使用)の医師個人輸入でのリューカインまたはモルグラモスチムの吸入という選択肢はある。この試験の中では考えていない。

委員（医学）：その場合は脱落という事か。

申請者：その通りである。全肺洗浄も脱落となる。

提案・質問 11,17 について

委員（医学）：受診のタイミングに関する allowance についての質問と、使用方法などパンフレット等があれば、提出して下さいという質問である。経過観察中かかりつけ医の受診が許容されるのか、との質問である。

申請者：allowance の件について、24 週と 48 週は動脈血ガスで評価するので、マイナス 14 日、マイナス 28 日はまずいのではという指摘で、我々も全く同感で、マイナスを外してプラス 14，28 日以内に修正した。吸入のパンフレットに関しては、図示した分かりやすい資料を提出済である。かかりつけ医の対応については、本試験は Visit 間が 12 週間と長い。肺胞蛋白症は一般的には喘息のように発作が起こり呼吸困難になる事はないが、徐々に悪くなる患者さんもいるので、かかりつけ医との連絡は非常に重要と思う。同意説明時または事前に受診する際にかかりつけ医の連絡先を聞いて、密に連絡を取っていく旨研究計画書に記載した。

修正指示 25,26,27 について

委員（医学）：研究の目的と意義について研究計画書と同意説明文書への記載が不十分ではないかという指摘である。

申請者：効かなかった患者さんに対して 250 µg から 500 µg に増量して、良くなるかどうか、我々も知りたい。増量によって改善するか、どのくらい改善するかをみるのがこの研究の目的である。

委員（医学）：その旨、研究計画書、同意説明文書にも追記されている。

提案・質問 33 について

委員（医学）：アンケートについて同意説明文書に記載があるか、これは本研究とは関係のない別のものか。

申請者：アンケートについては提出している。バイアルをバイアルオープナーで開け、中に生理食塩水を入れ溶かし、スポイトで吸入器に溶解液を移すというのは素人があまりしない操作である。患者さんはバイアルを見るのも初めてという方もいる。途中でこぼさなかったか、粉をうまく溶かせたか、手が震えずに吸入器の狭い入口に入れる事が出来たか、などの使い勝手をアンケートで調査する。

研究に関係のないものではなく、手順を改良すべきところがあれば、将来的には直したいと考え、アンケートを実施する。

委員（医学）：アンケートは本研究に必須でということで、研究計画書・同意説明文書にも追記された。アンケート用紙に「1 日 2 回の吸入を想定してキットを組んだ」とあるが、実際にこの試験では 1 日 1 回の吸入であり、「想定して組んだ」と言えばそうかもしれないが、実際の使い方と違うのは齟齬があるので修正をしてほしい。

申請者：そのように修正する。

提案・質問 38 について

委員（医学）：かかりつけ医での定期観察について、患者の身体に異常が生じ、どのような症状があれば連絡が必要か、具体的に記載が必要であるとの提案だが、追記がなされた。

修正指示 42 について

委員（医学）：副作用に関して、リューカイン吸入によりいくつかの副作用が起きるとの記載があるが、同意説明文書にはもっと具体的・定量的な説明があるべきとの指摘である。

申請者：実際に頭痛・発熱・悪寒などの症状を訴えた患者さんがいて、PAGE 試験ではその割合が出ているので、同意説明文書に記載した。

修正指示 49 について

委員（医学）：アセント文書については複数の委員から指摘があった。当初提出された資料はアセント文書の形式ではなかったので修正頂いた。修正版にも更に改良の余地がある。白紙のページがあり、整備を要す点、同意書には本人の署名のみで家族氏名は不要である点、その他改行ずれなど極めて事務的な修正が必要である。アセント文書についてその他意見あるか。

事務局と連絡を取り、微細な修正をお願いする。

申請者：承知した。

修正指示 53 について

委員（医学）：利益相反基準において中田先生は基準 4 の①に該当するとの事だが、原則として研究責任医師にならないことと記載されている。今回この記載を踏まえて、中田先生が研究責任医師となる必要性・理由は委員会としても把握しておきたい。

申請者：寄付講座は企業が大学に寄付をして、人件費・講座の運営費を出すものだが、共同研究部門は企業が大学とミッションを上げてプロジェクトを行うために、費用を出し、人を雇い、事業をやるという約束の元に立ち上げる部門である。2019 年に新潟大学で制度が出来、我々は 2020 年 4 月に発足した。

ノーベルファーマが GM-CSF 吸入療法、歯科口腔領域の再生医療、シロリムスという免疫抑制剤の全国ネットワークを立ち上げるという 3 つのミッションを行う目的で立ち上げた。利益相反には非常に注意を払いながら、私が研究責任者になる事で、利益相反に疑義を持たれないよう運営していく。

委員（医学）：利益相反基準にて、「原則として研究医師にならない事」と書いてあるが、「該当するものが研究責任医師となる場合は必ず研究期間中に監査を受ける事」となっているので、監査が設定されているという意味においてこの点はクリアできると解釈した。

委員（医学）：ピックアップした質問は以上となるが、他に質問あるか。

委員（医学）：先ほど再増悪した場合では、承認が近いので再度の吸入療法はしないとの事であるが、再投与するとメーカーや当局からの指摘があるなど、何か問題があるのか。

申請者：8 月から組み入れを開始する予定だが、仮に 8 月に開始した患者さんは来年の 7 月まで試験が続くこととなる。遅くとも 2023 年の 11 月までに薬事承認の予定となっているので、そこまで待って吸入を開始しても良い。どうしても GM-CSF の吸入を行いたい場合は、オフラベルで医師の個人輸入で吸入するという事も考えられる。その場合は各施設で対応する。

一般的には麻酔科、オペ室の協力を得て、全身麻酔をかけてダブルルーメンの挿管チューブを入れて、片肺ずつ 20L の生理食塩水で洗うという全肺洗浄の治療がある。いずれにしても、途中であった場合には脱落という手続きをとる。

委員（医学）：デザイン上 2 群に分けて、それ以上にオプションがついてしまうと解析が複雑になるという事でよろしいか。再増悪した場合、(脱落すれば取れる)オプションは存在する。 申請者：その通りである。 ＜申請者退出＞ 委員（医学）：委員のみで審議をするが、特に意見などあるか。＜意見なし＞ 修正点があるので、継続審査となる。具体的な修正指示は IMPALA 試験に関する追記、アセント文書の修正、アンケート文書の修正である。修正点が明確にあがったので、委員会審査でなく委員長による簡便審査としてよろしいか。＜意見なし＞ 結論としては継続審査かつ簡便審査で対応する。 ＜審議終了＞

【議題 2】

議題名称 研究課題名	＜変更審査＞事務局管理番号：SP18002 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)	2022 年 5 月 20 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）： 責任医師の交代に伴う関連資料の修正がされた。付録資料の所属変更及び誤記、人事的な変更に伴う COI 修正である。 委員（医学）：よろしいか。<意見なし>では承認としたい。	

【議題 3】

議題名称 研究課題名	＜変更審査＞事務局管理番号：SP19003 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 NEJ043
研究責任医師	医療機関名： 新潟大学医歯学総合病院 氏名： 菊地　利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 5 月 20 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）： 分担医師の削除が 5 施設、各 1 名ずつ削除になった。それに伴い COI の変更がされた。 委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認とする。

【議題 4】

議題名称 研究課題名	＜変更審査＞事務局管理番号：SP19007 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)	2022 年 5 月 11 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）： 分担医師の追加・削除が 13 施設あった、それに伴い COI の変更がされた。 委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認とする。	

【議題 5】

議題名称 研究課題名	＜変更審査＞事務局管理番号：SP20003 PS 不良(PS2-3)の進展型小細胞肺がん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 氏名： 渡部　聡
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 5 月 20 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）： 研究責任医師の交代が 1 施設、新規施設追加が 2 施設、分担医師の削除・追加が 11 施設あった。また、試験事務局の人事異動に伴う交代、COI の変更、使用している薬剤の添付文書および別紙の変更である。 委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認とする。	

【議題 6】

議題名称 研究課題名	＜変更審査＞事務局管理番号：SP21001 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
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 5 月 17 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）： 変更点は統計解析責任者の交代と記載整備である。 委員（医学）：よろしいか。＜意見なし＞では承認とする。	

【議題 7】

議題名称 研究課題名	＜疾病報告＞事務局管理番号：SP18004 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)	2022 年 4 月 25 日
結論	承認
質疑応答内容	
委員（医学）：COI の確認をしたい。＜1 名審議に参加しない旨申告あり、その他申告なし＞ （事務局）：クレアチニンの増加でグレード 4 である。今回用いた薬剤に起因する腎前性腎不全の診断で、入院加療になったためグレード 4 の報告である。転帰としては報告された 4/25 時点では未回復という状態で、続報は今のところあがっていない。 委員（医学）：腎不全のグレード 4 でそれなりの副作用だが、4 月 25 日以降の情報はないとの事で、何か変化があれば情報が入るという事でよろしいか。＜意見なし＞では承認とする。	

【議題 8】

議題名称 研究課題名	＜定期報告＞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 氏名： 菊地　利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 5 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）： 予定症例数 15 例のうち同意が 8 例、実施が 6 例のうち 4 例が完了している。 疾病・不適合は発生していない。本研究の安全性および科学的妥当性に影響する情報は得られていないので、本研究を継続して差し支えないという評価である。COI についても変更なしで報告された。 委員（医学）：よろしいか＜意見なし＞では承認とする。	

【事務連絡】

以下、事務局より案内した。

- 4 月の委員会で該当性判断において、CRB で審議するのが妥当であると判断したが、その後 CRB への申請は行わず、研究は取り下げたとのことである。
- 4 月 1 日より軽微変更の範囲が拡大され、これに相当する変更の通知は 3 試験から行われた。手順の簡略化が図れているものと考える。
- 次回以降のスケジュールについて

以上