

第 28 回埼玉医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

日 時：2020 年 6 月 23 日（火）16：30～18：50

場 所：埼玉医科大学 毛呂山キャンパス RA センター前会議室

出席者：＜①医学又は医療の専門家＞小林 国彦(委員長)、※西川 亮(副委員長)、山田 健人(副委員長)、
神山 信也(副委員長)、※天野 宏一、※大野 洋一、※山崎 力(外部委員)、※藤田 朋恵(外部委員)
＜②生命倫理に関する識見を有する者＞※掛江 直子(外部委員)
＜③法律に関する専門家＞※野木 尚郎(外部委員)、※山口 斉昭(外部委員/18：10)
＜④一般の立場の者＞※古川 隆(外部委員/18:05 退席)、※井上 晶子(外部委員)
※Web 会議システムによる出席者

事務局：佐藤、福永、※浅見、※小鷹、※古木、※長田

欠席者：－

- ・学校法人埼玉医科大学臨床研究審査委員会規則 第 8 条に規定する臨床研究審査委員会の開催要件を満たしていることの報告がされた。ただし、議決に際し臨床研究法施行規則第 80 条に基づき以下の通り退席した。整理番号：182004（神山副委員長）、182015, 192002（西川副委員長・天野委員退席）。
- ・委員へ第 27 回議事録および議事要旨の確認があり、特に意見なく承認された。

1. 継続審査 1 件

CRB 整理番号	202002
研究名称	閉塞性動脈硬化症患者における血流測定装置の有用性評価
研究責任医師	獨協医科大学病院 心臓・血管内科／循環器内科 堀中 繁夫
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

＜説明および質疑応答＞

- ・①委員：5 月 26 日開催の CRB で継続審査となった案件である。委員会の指摘に対応して、特定臨床研究として実施計画、研究計画書、説明同意文書が修正された。こちらから要求した修正事項は網羅している。
- ・①委員：同意説明文書に、同意取得の前に適格性確認の記載があるが、同意取得と同時に適格性の確認を行うので、適格性の確認を同意取得と同じ場所に移動した方がよいのではないかと。
- ・①委員：臨床試験を行う時に、適格性をみて患者さんを選択していくのは実際にやっていることなので、時系列としてはこれでよろしいかと思う。
- ・①委員：事前にスクリーニングをかけるのは承知しているが、厳密には、実際に選択、除外というのを当てはめて選択するのは、治験などでも同意を取ってから実際に行う。
- ・①委員：おっしゃることは分かる。今年行った模擬審査の案件のように大きな部分を指摘するということで、次回改訂時に修正していただくよう依頼する。
- ・②委員：同意説明文書の「他の検査法の有無」について、通常はオルタナティブを書くことによって、この試験に参加するかどうか、参加しなかったときにどういったチョイスがあるかということだ。今回は、この試験に参加してもしなくても従来の検査法は並行して行うので、その点が分かるような記載がよいのではないかと。これから皆さんに試していただきたい未承認の方法と現行法がどう違うのか、長所、短所を中立

的に比べて提示していただくだけにした方が偏らなくてよいと感じた。オルタナティブを書くという条件についてはクリアしている。書き方については委員長にお任せしたい。

- ・①委員：そのご意見をPIに伝えて、次回改訂時にブラッシュアップしていただくということによろしいか。
- ・②委員：次の改訂時になるのか。条件付承認のような形にはできないのか。
- ・①委員：臨床研究法では条件付承認がない。重大なことであれば継続審査という形になるが、内容的にはCTやMRIを通常診療で行っている上に、この新しい検査を乗せるという形で、乗せない場合は従来の方法だけで行うと理解している。内容的には倫理的・科学的に問題になるような項目ではなく、こちらが指摘した修正はなされている。最終的に承認するかどうかは後ほど皆さんにお聞きする。
- ・②委員：疾病、不具合等が発生した場合の対応に関する手順書について、厚生労働大臣、PMDAへの疾病等報告の項目で、「臨床研究法施行規則に従う」と書いてあるが、具体的な手順が記載されていなくて施行規則に従うというだけで手順書としてよいのか。
- ・①委員：法できちんと決まっているので、それでよろしいと思う。
- ・②委員：決まっているものを書かなくてよいのかという質問だ。この手順書を見ても行動ができない。
- ・①委員：次ページに報告期限の記載があり、9.に作業手順がある。これでは不十分か。
- ・②委員：これは報告期限の表で手順ではない。9.の作業手順は施行規則と同じ内容になっているのか。
- ・①委員：同じではない。研究責任医師の所属機関が準備しているひな形を使用しているかと思う。普通は法で規定している手順から逸脱しているということはないと考える。
- ・②委員：それは分かるが、手順書に協議した結果が載っていないなくても構わないのか。「手順書」とは、手順書を見て現場の人が動くものと理解している。
- ・①委員：その点も含め、確かにご指摘のところの手順がこの場にないため提出を求めてもよいと思うが、それを理由に当該研究を継続審査にするのは少し厳しすぎるのではないか。
- ・②委員：継続審査にすべきといった意味ではない。手順書の位置付けは、手順書を見て行動できるようにしておくということだと考える。施行規則に従うと書いてあると、手順書を見た人が今度は施行規則を引かなくてはいけない。素人がすぐ分かるのかというと難しいと思う。
- ・①委員：手順書の提出を求めてもよいと思う。
- ・②委員：報告書を具体的に加筆することを依頼した方がよい。これで承認しないという話ではない。
- ・①委員：臨床研究をやっている側としては、報告様式が決まっているのであまり迷わない。規定の様式に記載して出すということについては普通に流れると思う。
- ・②委員：他機関での審査の中で、現場の人がよく分かっていないために報告の遅れや手順が違うということが発生している。研究計画書には、「別途定めるこの手順書に従う」とも記載がある。
- ・①委員：この手順書の中でまた「手順書」が出てくるといふことか。実際は手順書にある「医療機器の疾病等不具合の報告書」に記載して提出する。疾病等不具合の報告に関しては、いつの段階で発生して何日以内に報告するのか、結局期日がポイントになる。管理者とCRB、場合によっては企業に知らせるような流れになっているので、あまり変わらないと思う。ただ、ご意見があったので、手順書の提出を依頼する。
- ・②委員：送ってもらうのではなくて、この手順書に追記した方がよいという意見だ。別途定めるとされているのはこの手順書を指している。
- ・①委員：実施医療機関であらかじめ協議した内容を一緒に提出いただければ、一応は全部網羅する形になる。
- ・②委員：手順書に「試験実施計画書に定めた内容に則り、～必要な措置を講じる。」とあるが、この必要な措置が何かというの、補償や説明に関しては書いてあるのかもしれないが、計画書に明記してあるのかというところではない。

- ・①委員：この「必要な措置」というのは医学的な措置を指しているのではないか。発生時の対応は、まず患者救済が一番だ。
- ・②委員：もちろんそうだが、発生時の対応はそれだけでいいのか。
- ・①委員：これに関しては「あらかじめ協議しておく」とされたことが協議されているかを確認するという1点だけではないか。これも含めて評決を行ってどうするかを考えたいと思う。継続審査になれば修正いただく。今回承認となれば、今の協議内容を提出していただくこと、説明文書のオルタナティブの記載、図表の微修正について、改訂の機会に修正するようPIに連絡する。

当該研究を承認とする方。（挙手 10/12※ 委員長を除く）

<審 議>

当該研究は、評決の結果承認となった。

<審議結果>

承認（賛成 10 名、反対 2 名※委員長を除く）

2. 変更申請 6 件

CRB 整理番号	182001
研究名称	PBMC immunological biomarker で判別した既治療進行期非小細胞肺癌に対するニボルマブの第II相試験「IMMUNITY-ONE」(NEJ029B)
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 各務 博
当事者およびCOI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審 議>

- 1) 研究責任医師の変更（1 施設）、研究分担医師の変更（1 施設）、管理者交代による変更（4 施設）、データマネジメント担当責任者変更、統計解析担当機関、所属、役職変更、主要評価項目公表に伴う変更、2019 年 9 月 27 日 CRB 意見報告書への対応に伴う変更申請である。
- 2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182003
研究名称	EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者に対する一次療法としてのベバシズマブ + エルロチニブ併用療法とエルロチニブ単剤療法を比較する非盲検無作為化比較第 III 相臨床試験 (NEJ026)
研究代表医師	岩手医科大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー・膠原病内科 前門戸 任
当事者およびCOI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審 議>

- 1) 研究代表医師の診療科名の変更、研究責任医師の変更（1 施設）、研究分担医師の変更（2 施設）、管理者の変更（15 施設）、参加施設削除（4 施設）に伴う変更申請である。利益相反管理計画（様式 E）は、変更後の研究責任医師、分担医師に申告すべき個人的な利益相反がないことを事務局で確認している。

2) 今回、乗せ換え審査後に管理者許可が得られなかった4施設が削除となる。当該研究は、乗せ換え時に症例登録終了し、中間解析、主要評価項目の解析結果の公表が行われており、乗せ換え後の追跡調査にこの4施設の症例データは含まれず、乗せ換え時にはプロトコル治療中の症例はいなかったことを確認している。

2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182004
研究名称	局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

<審議>

1) 研究分担医師の変更、施設名称の変更（1施設）、管理者名の変更（2施設）、研究支援組織の変更に伴う変更申請である。

2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182007
研究名称	EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 小林 国彦
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審議>

1) 研究分担医師の変更（1施設）、管理者名の変更（2施設）、研究責任医師の診療科名変更（1施設）、オシメルチニブ安全管理ドキュメント更新等による研究計画書の改訂に伴う変更申請である。当該研究は、症例登録が終了しているため、研究計画書改訂に関連した説明文書改訂は行われない。利益相反管理計画（様式E）は、追加された研究分担医師に申告すべき個人的利益相反がないことを事務局で確認している。

2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182015
研究名称	アンスラサイクリン系あるいはタキサン系抗癌剤による乳癌補助化学療法中の女性患者

	に対する担子菌培養抽出物（AHCC）の好中球減少に伴う G-CSF 投与回数への影響：検証的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
研究代表医師	ナグモクリニック東京 乳腺外科 浜口 玲央
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認した。

<審 議>

1) 参加施設の削除（1 施設）、研究責任医師の変更（1 施設）、研究分担医師の変更（3 施設）、人事異動による記載整備、ベバシズマブ併用のレジメンのスケジュール変更に伴う変更申請である。

利益相反管理計画（様式 E）は、変更後の研究責任医師、研究分担医師に申告すべき個人的な利益相反がないことを事務局で確認している。

- ・①委員：2019 年 3 月に患者登録、登録から 2 日後に治療開始予定日だったが、実際に治療が開始されたか不明である。2019 年 4 月に担当医が退職し、今回施設削除の申請があった。登録患者さんがどうなっているか分からない状態での施設削除はない。2020 年 4 月にデータセンターから研究責任医師へ CRF 提出依頼を行ったが既に退職、CRF の提出困難である旨の回答、当時の研究担当医師を通じて在職する医師に当時の状況確認を依頼しているが、現時点で回答がない。CRB としては、患者さんの状況が明らかになるまで、当該参加施設の削除は問題ではないかと考えている。事務局より補足説明を行う。
- ・事務局：治療を開始した患者さんの記録が確認出来ていない点、被験者の同意を受けて 2019 年 3 月に試験開始との報告だが、実際に開始しているのであれば、きちんと患者さんへのフォローがなされないまま施設削除を行うのは、被験者保護の観点から倫理的に問題ではないかという点の 2 点が問題である。いずれにしても現在の状況が不明である。
- ・①委員：研究計画書の変更点一覧に、削除予定施設の責任医師が別の参加施設の責任医師に変更となっている。削除予定施設の医師がまだ研究組織に入っていて、施設のみ移るといった状態のようなので、PI から当該医師に削除予定施設の患者さんの状況を文書で報告していただくのがよい。
- ・②委員：同感である。削除予定施設の研究責任医師は、法で定める重大な不適合に該当するような行為をされているのではないかと。プロトコルを遵守していない。その医師が、また新たに別の施設の責任医師としてとして入るといことは、最初の案件が問題なかったということにならない限り、認められないのではないかと。いつ不適合の報告として上げるのか、そのスキームがどうなるのかが気になった。
- ・①委員：重大な不適合については、PI が判断して報告を上げる。今回のように PI から重大な不適合として上がってきていないものに関しては、CRB として意見を述べることができるか。
- ・事務局：意見報告書を作成し、関東信越厚生局へ提出する。
- ・①委員：厚生局が何らかの指示をするのか。
- ・事務局：状況により厚生局から連絡が来る。また、意見報告書を厚生局へ提出したことも PI に通知する。
- ・①委員：この報告自体はどのように CRB に流れてきたのか。
- ・事務局：今回の変更申請で施設削除について記載があったが、参加施設削除にあたっては患者さんの登録等が過去になかったことの確認を必ず行っている。1 例登録があり、その経緯とフォローもしくはプロトコル治療がすべて終わっているのかということを確認した結果、このような事態になった。
- ・①委員：PI が当然分かっているはず、さらに別の施設の研究責任医師として変更申請を出そうとしている。PI の適格性に問題があるのではないかと考える。
- ・①委員：同感である。当 CRB として PI への問い合わせは続ける。皆さんのご賛同を得なければいけないが、

今回定期報告も一緒に提出されており、こちら承認としないで継続審査とする。厚生局への意見報告書は今回書くか次回書くか、いずれかとしたい。

- ・①委員：継続審査となる場合には、PI と研究責任医師にどうなっているか確認するが、継続審査の場合でも意見報告書は厚生局に出した方がよいのではないかと。
- ・事務局：継続審査はそのまま次回にスライドしていくため、疑問点等を確認、修正いただき翌月の委員会で揉んで初めて結論が出るというような位置付けである。
- ・①委員：継続審査としておいて、PI と研究責任医師に問い合わせをして明確な回答があればよい。
- ・①委員：参考書籍によると、大事な点で義務付けられた点について不備があった場合には改善命令を出して、研究の全部または一部の停止あるいは直接研究の停止命令というものもある。今回の場合、記録の作成、保存のところで本当に出てこないのであれば、それだけで強い改善命令を出して返事がなければ中止でよいのではないかと。
- ・①委員：中止の結論は、今問い合わせをしているので、継続審査にしておいて回答がなかったら次回判断ということではいかか。
- ・②委員：臨床研究法の建付けとして、立ち入り検査や改善命令や罰則というのは国の方の権限であって、CRB の権限ではない。ただ、CRB としては臨床研究を一時中断させることはできるのではないかと。PI の先生の対応はおそらく不十分であると思う。PI から不適合報告が上がってもよいという状況だと思うが無回答の状態が続いている。PI の資質として大きな問題を抱えている可能性もある。この臨床研究自体に遂行上問題があるのではないかとこのところの審議をかける方法はないのかと思う。
- ・①委員：ごもっともなご意見だが、我々は以前に結構厳しい判断を行ったことがあり、その対応で厚労省の研発課も巻き込んで数ヶ月を費やした。段階を踏んだ対応がよいのではないかと考えるが、委員の皆さんのご意見による。結局、継続審査か不承認だと思う。
- ・②委員：この継続審査か不承認というのは、この変更申請に対する判断か。
- ・①委員：そうだ。試験を一旦止めるべきという話か。
- ・②委員：変更申請に関して不承認というのはよいと思うが、別の事案として、今回の申請手続きの中で事務局が発見した不適合に対する審議はここです責任があるのではないかと。
- ・①委員：不適合というのはPI から出てきて不適合の審査を取り扱うのではないかと。
- ・事務局：それは重大な不適合報告の審査であって、委員会が得た情報を基に試験の一時中断について権限があるか今調べている。
- ・①委員：変更申請と定期報告と合わせると、定期報告にある削除予定施設の「登録 1 例」は、ここで分かったように 2 ヶ月も追跡不可能だった。当然変更申請も定期報告も認められない。その上、登録症例の追跡が不明な状態では、新しいエントリーは認められない。
- ・④委員：継続審査になった場合にはどういう条件で継続審査にするのか。試験を継続しながらの継続審査なのか、一旦中断してからの継続審査なのか、それによって大きく違ってくる。
- ・①委員：試験自体の根幹に関わることに對して、試験を中断させるということについて CRB が言ったとしたら成立するのだろうか。
- ・②委員：定期報告の中に非常に大きな不備があった場合に、それがはっきりするまで被験者にリスクがあることであれば中断して報告を待つことはできると思う。承認した CRB の権限としてれば可能だと考える。もし差し支えなければ研発課の方に確認する。
- ・①委員：お願いしたいが、厳しい判断により相当な負担があったため、それを言ってしまうとよいのかどうか。

- ・②委員：臨床研究法を作ったときに、まさかこういった形で PI や研究責任医師/分担医師が利益相反、研究不正以外で何かをされるということは想定していなかった。今回おそらく研発課もどう対応していくかということを中心に調べてくれると思う。
- ・①委員：調べて、CRB に中断の権限があるということが分かれば「中断」という形で、変更申請と定期報告に関しては、きちんとした情報を得た上で判断することではいかか。
- ・②委員：定期報告の情報が揃っていないという理由で定期報告を認めないということは妥当だ。
- ・①委員：変更申請と定期報告は色々調べて、どこまで CRB がやってよいのかということ研発課と相談した上で判断したい。大体の総意は研発課に確認をした上で、この臨床研究を一時中断する。変更申請に関しては継続審査。定期報告についても継続審査ということではよろしいか。この試験に関しては研発課と相談した上で PI に連絡する。
- ・①委員：なるべく色々な方を巻き込むことをお勧めしたい。削除予定施設の責任者になっている先生にも連絡が来なかったときには相談をするという方向だと思う。
- ・①委員：削除予定施設の管理者にも埒があかなかつたら情報を聞きに行く。
一両日中に私が研発課に連絡して、このような案件があつてどのように動いたらよいかという話を相談しようと思う。研発課の指導により、我々はフリーハンドで行きたいと思うがよろしいか。この委員会としては、継続審査ということを決議した。非常に重大な内容であることは理解しているので何らかの対応はするが、臨時の WEB 会議等で委員の皆さんに報告したいと思う。
- ・①委員：この削除予定施設の先生だけでなく PI の先生の資質に関連する重大な問題なので、こういう形で CRB が問題点を見つけた時にどう対応できるかを研発課に聞いていただければと思う。PI や分担医師などから報告が上がって来なかったときに、被験者保護のためにどういったことができるかをぜひ確認していただきたい。
- ・①委員：承知した。結論は研発課によく相談した上で、WEB 会議で皆さんのご意見をお聞きするというのが適切な手順だと考える。

<審議結果>

継続審査（全員一致）

CRB 整理番号	192002
研究名称	非小細胞肺癌におけるフルルビプロフェンアキセチル周術期投与による術後再発予防効果を検証するための多施設共同ランダム化第 II 相比較試験（FLAX 試験）
研究代表医師	国立病院機構横浜医療センター 呼吸器外科 渡部 克也
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認した。

<審議>

- 1) 実施計画への参加施設追加（3 施設）、研究責任医師、研究分担医師の変更（4 施設）、データマネジメント担当責任者・モニタリング担当責任者の所属機関変更、研究に関する問い合わせ先担当者の変更に伴う変更申請である。利益相反管理計画（様式 E）は、変更後の研究責任医師、研究分担医師に申告すべき個人的な利益相反がないことを確認している。
- ・①委員：当該研究は、当委員会承認を得た実施計画の参加施設数と jRCT に掲載されている参加施設数が異なっていたため研究代表医師に確認した。通常 CRB 承認時に参加施設として実施計画に記載されている

施設は、公表時に管理者許可が得られていない場合「なし」と記載するが、当該研究においては、添付の回答書にあるとおり、管理者許可が得られている施設のみを掲載するものであると誤認し、管理者許可を得ていない施設を実施計画から削除して公表していた。現在 jRCT に公表されている 11 施設で試験を実施しており、今回の変更申請で管理者許可が得られた 3 施設の追加が申請された。ミスがあったが、今回の実施計画には適切に記載されている。

- ・②委員：前の承認されたプロトコル上は 11 施設が記載してあって、jRCT への登録漏れが 3 件あったという理解でよろしいか。jRCT への掲載ミスだけなのか。
- ・①委員：管理者許可が取れている施設だけ jRCT に載せたようだ。
- ・②委員：今回 jRCT に修正登録するにあたって、新規の参加施設はなくて当初からの参加施設として追加掲載ができるということか。
- ・①委員：そのように理解している。プロトコルの変更内容は、人事異動や事務的などところで特に問題ないと考える。実施計画についてはケアレスミスであると思う。

2) 他に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	192001
研究名称	根治照射可能なⅢ期非小細胞肺癌で PS2 あるいは高齢者に対する低用量カルボプラチン連日投与と胸部放射線同時併用療法後、デュルバルマブ維持療法の第Ⅱ相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 解良 恭一
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審 議>

1) 研究分担医師の変更（1 施設）、管理者名の変更、統計解析機関名称の変更、2 次登録適格基準見直し・COVID-19 による影響を踏まえた変更・製剤提供企業の毒性ガイドライン更新等による研究計画書、説明文書の改訂、探索的評価項目の記載整備に伴う変更申請である。変更後の研究分担医師に申告すべき個人的利益相反がないことを事務局で確認している。

- ・①委員：研究計画書 5.3 2 次登録適格基準の変更について、好中球数が 1,500/mm³以上から 1,000/mm³、ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上から 8.0g/dL 以上、血小板数が 10.0×10⁴/mm³以上から 7.5×10⁴/mm³以上に変更となっている。
- ・②委員：エントリークライテリアを下げることに對して、この基準まで一般的な基準より下げることに關するリスクについて、問題ないことの根拠が示されていない。臨床の先生方はこれで大丈夫ということで根拠を示さず出されているのか。
- ・①委員：医系の委員の先生にお聞きしたい。好中球、ヘモグロビン、血小板を緩い基準でエントリーさせるということで、先ほど少し話を聞いたところ、1 次治療の抗がん剤で好中球などがこのくらいに下がってしまうため、そういう方々の治療が間に合わないことによる変更のようだ。
- ・①委員：デュルバルマブがその後の好中球を減らすものではないのではないと思われるので、ある程度厳しい基準だと患者さんが集まらないということなら、緩和もあり得るのかと思う。それほど大きく危険が上回ることはないのではないか。好中球 1,000/mm³というのは、厳しい数字ではあるが、がんの患者さんで既

に治療されてきた方であれば、このくらいの状況というのはよくあることだと思う。私はがん治療の経験ないが、許容できるかと思う。

- ・①委員：同様に私もデュルバルマブを使用したことはない。デュルバルマブが好中球を減らさないのであれば、好中球 1,000/mm³で始めてもよいのかもしれない。ポイントはそこだ。骨髄抑制が副作用であるような薬で1,000/mm³で始めるのは通常許されないが、この薬はどうか。
- ・①委員：基本的に免疫チェックポイント阻害剤は、一般的には血球減少を来さないといわれている。そういう意味では1次治療の抗がん剤で下がったものを早めに免疫チェックポイント阻害剤を使っていくということ自体は悪くない。
- ・①委員：オプジーボと同じと考えるなら治験などでもあるので、許容されるのではないかと思う。理由は、デュルバルマブが骨髄抑制を来さないということ言えばそれで済む。
- ・①委員：もう1点、アストラゼネカの毒性ガイドラインに改訂による変更があるが、これについてはいかがか。デュルバルマブの添付文書には、主な副作用には少なくとも書いていないということだ。二次登録の維持療法前の基準で、AST、ALT、総ビリルビン、SpO₂、クレアチニンなども書いてある。おそらく注意を払った上で書いてあるのだと思う。特に問題なければ承認という形でよろしいか。
- ・②委員：先生方が大丈夫であろうということなら異論はないが、他の免疫チェックポイント阻害剤の臨床研究を行う時に、この基準まで下げても大丈夫だという前例があるのか。理論上大丈夫だということは先生方の話で理解した。申請者もそういう考えなのだと思うが、全く根拠を示さずに下げる。やはりリスクが増えるという可能性があるので確認していただきたい。

<説明者代理入室>

- ・①委員：好中球、ヘモグロビン、血小板の基準値を緩くすることに関して、デュルバルマブで血球減少が起こらないというエビデンスがしっかりあるのかという質問についてお聞きしたい。
- ・説明者代理：骨髄抑制はない。臨床的には、白血球などの基準値は関係なく、放射線化学療法を行ってすぐデュルバルマブを投薬するというのが通常だ。要するに、一般臨床では血算に関わらずすぐに投薬する。理由は、放射線化学療法が終了してから2週間以内に免疫治療が入った群と入らない群で、短期で入った方が生存率がよいという結果が出ているので、早期に投薬しなければいけない。PIの先生に基準を設けた理由を聞いたところ、これは抗がん剤の基準を流用したということなので、実際に臨床で行われているところに寄せていった。我々の経験では、血算が落ちていてデュルバルマブを投薬して何か起きたということはない。

<説明者代理退室>

- ・①委員：変更前の基準が抗がん剤の臨床研究の基準であった。簡単に言えばその時点で気が付いて欲しかったが、今回の変更は、使用する薬剤がデュルバルマブなので、好中球 1,000/mm³で始めてよかったものだという理解だと思う。血球減少を来さない免疫チェックポイント阻害剤なのでこういった基準に変更したということだ。
- ・②委員：理解はしているが、基準を緩い方に変えるということは、デュルバルマブは臨床でこういう数値の方にも投与していて問題がないという経験があるのであれば、それを添えていただければ十分だと思う。これによって開始時期が遅くなって、不利益が生じるのではないかという理屈も説明としては分かるが、単に、前の基準が合理的でなかったので変えるというだけでは、説明として根拠が足りないと思ったので、加筆していただいた方がよろしいのではないか。
- ・①委員：おっしゃることはまったくもっともなので、この変更理由のところに実際のところを書いていただいたら一番よかったのだと思う。ここを変更するとまた1ヶ月延びるのか。

- ・事務局：変更理由欄に追記することに大きな問題はない。追記部分については次回報告する。
- ・①委員：変更理由のところは今説明された内容を追記して、今日の時点でこの変更申請は認めていただくということによろしいか。
- ・②委員：変更点一覧は申請書類には入らないので、変更理由を追記いただくことを申請者が納得すれば、申請書類を承認することは問題ない。
- ・①委員：これは委員長が関わっている案件なので、追記後の修正内容は事務方と副委員長で確認するというところによろしいか。
- ・①委員：説明では、デュルバルマブが骨髄抑制を来さないからということだが、そうしたら、この好中球の基準自体が要らないのではないかという反応もあるかと思う。いかがか。
- ・①委員：おっしゃっていることは科学的に正しいと思うが、極端なことをいうと、こういう場合に抗がん剤の後で好中球が 500 mm^3 で血小板が $1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、 $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ になったときにそれでもやってしまえということにもなりかねないので、やはり基準があった方がよいと個人的には思う。
- ・①委員：どこかで線を引かないと、実臨床ではクリティカルな好中球が 0 のような状態でもやらざるを得ないこともあるかもしれないが、臨床研究として行う場合はある程度基準は決めなければいけない。好中球 $1,000 \text{ mm}^3$ というのはある程度許容できると私は思う。このくらいのところで切っておくのが妥当と考える。
- ・①委員：普通、好中球が 500 mm^3 を切れば G-CSF を使うし、血小板が $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ を切れば血小板輸血を行うので、それでも実臨床で使うというのであれば、こういう基準はあまり意味がないのかと思っただけだ。確かにある程度の基準があった方が、元気な人が試験に入ることになるので、おっしゃる通りだ。
- ・①委員：皆様の意見をまとめると、この変更申請はこのままとして、変更理由のところにはっきりと血球減少を来すことがないというエビデンスを論文なり薬に関する情報をしっかり載せていただく。また、前の基準が抗がん剤の基準だったということを追記して理由を明確にさせていただき、副委員長と事務方で確認をするということで、お認めいただけるか。
- ・②委員：構わないが、個人的にはもう少し基準が緩くてよいかと思っただ。論文というハードルが高くなってしまふ。症例報告レベルや先生方の経験でリスクがないということを確認出来ているということでも許容できる。
- ・①委員：デュルバルマブに関しては、骨髄抑制の情報は出ていると思うので、調べて記載していただいた方がよい。変更理由の追記ということで承認としたい。
- ・④委員：説明文書も改訂され有害事象が加わっている。最初の同意取得時にはこの有害事象について説明がないので、同意取得済みの人に改めてお知らせする必要があるのかどうか。場合によっては、追加された時点で意向を変えることがあり得るレベルのものなのか、医学的に分からない。
- ・①委員：いわゆる企業治験や新薬の治験の時は、同意書が改訂された場合に「再同意」という手続きを取るのには決して珍しくない。今回の同意説明文書の改訂に際して、再同意を取る必要があると PI 側が考えるかどうかを確認すればよいのではないか。
- ・②委員：患者さんの意思に影響を与える可能性のある新たな事項が発生した場合には速やかに伝えるというのは、臨床研究の被験者保護の基準の非常に大きなものになる。参加中の方に対して、新しく有害事象が説明文書に追加され参加を継続するかを聞くというのは、非常に重要なことになると思う。
- ・①委員：おっしゃる通りで、治験では新たな有害事象の情報が加わった場合には、必ずきちんと説明する。その上で同意撤回の機会を与えることは必要であるため、口頭でもよいので情報を得たら患者さんに説明をした方がよい。
- ・①委員：先生方の意見に賛同する。もう 1 点気になったのが、「新規腫瘍の発生」というのは、アストラ

ゼネカの毒性試験で新たに出たものなのか。もしそうであれば、これも含めて同意説明文書に載せて説明した方がよいのではないか。

<説明者代理再入室>

- ・①委員：毒性管理ガイドラインの改訂で「新規腫瘍」の項目が追加され、もう1点新しく有害事象が報告されて毒性管理ガイドラインに追記されて、これに関して再同意を取る必要があるのではないのかということだがいかがか。
- ・説明者代理：既に入っている患者さんに、新しい有害事象は知らせた方がよいと思う。もう1回全部同意書を取るのも非現実的なので、通知を作って、それについてサインをしていただくというところまではやってもよいと思う。CRBの指示が出れば対応するだろう。
- ・①委員：新規の腫瘍の発生というのは、そういうリスクが確認されたためという内容だったと思うが、そうであれば患者さんにそのことも伝えていただく必要がある。
- ・②委員：プロトコルには書いてあるが、説明文書には追加されていない。
- ・説明者代理：追記していただいた方がよいのではないか。
- ・②委員：それは、新規の腫瘍の発生の可能性があり得るといような判断をサイエンティフィックにされたという理解でよろしいのか。
- ・説明者代理：この内容についてはグローバルで得た情報で国内では出てきていない。この有害事象は添付文書にも反映されていない。グローバルで知り得た情報だが、やはり患者さんにはお知らせした方がよいと考えるが、PIに確認していただいた方がよい。
- ・①委員：新規の有害事象と重篤な有害事象の定義に書いてある新規の腫瘍、この2点については、改訂に伴って変更申請を出してきた。これ自体は変更申請の理由になっていると思うが、実際に再同意を取るかどうかは、臨床研究審査委員会としては必要であるという意見が多い。この2点を同意取得済みの方に対しても、もう一度確認を取るという方向でいかないといけないだろう。本日の審査に関して承認するかという点は後ほど確認するが、再同意についてはPIに伝えて、来月再同意を取る変更申請を出していただくということはいかがか。
- ・②委員：個人的には再同意までは必要ないと思っている。継続の意思に変更がないという確認書が取れば十分だと思う。
- ・①委員：口頭で説明するなり新しい同意説明文書を見せて、新しい情報が出てきたが継続されるかということの同意を取ればよく、場合によって同意撤回してもらえばよい。
- ・④委員：その方向でよい。
- ・①委員：既に同意を取って研究に参加していて新たな情報が追加されただけなので、それを説明する必要はあるが、改めて試験に入るような同意を取るようなことはしなくてよいのではないか。
- ・①委員：この委員会からPIの方に、文書での再同意までは求めないが新しい有害事象について患者さんに説明を行って、継続の意思を確認するよう伝えることでよろしいか。
- ・②委員：診療録に有害事象が追加されて説明をしたこと、それに伴って参加継続の意思に変更がないことの確認の記録を残せばよい。変更があれば同意撤回書を出していただく。そこだけきちんと議事録なり、指示なりでお伝えいただけたらよい。気になっているのが、先ほど指摘があった新規の腫瘍の件は説明文書に追記されていない。もしその部分がリスクとしてあるなら、追加の説明に入れていただく必要があると考える。
- ・①委員：この新規の腫瘍というのは、有害事象の定義の中で新規の腫瘍の発生を有害事象とするということなので、デュルバルマブで新規の腫瘍が発生したという副作用の報告はない。定義の追加だけなので、有

害事象の項目に入れる必要はない。

- ・①委員：アストラゼネカが毒性管理ガイドラインの中で、重篤な有害事象の定義の中に新規腫瘍を入れたというだけで、実際にこのデュルバルマブで新規の腫瘍が発生したということはないということだ。
- ・②委員：一般論として有害事象の定義に追記されただけなら、新たな有害事象として説明する必要はないと思う。サイエンティフィックな判断は先生方にお任せしたい。
- ・①委員：そうであれば、私も同意説明文書に記載する必要はないと思う。
- ・①委員：新規の腫瘍に関しては定義の変更で、確認する必要があるが、実際に新規腫瘍が発生したという有害事象ではないという理解で、心膜炎以下、非感染性脳炎に関しては、しっかりと新しい毒性管理ガイドラインに書かれたデュルバルマブの有害事象であるとのことなので、これについては参加登録者、今後の新規の方にも説明していく。過去に同意取得済みの方には文書同意は必要ないが、PI から全研究責任医師に対して、それを説明するようにという要望をこの委員会から出すということになる。記録として残るのは議事録だけになる。
- ・事務局：口頭同意+カルテ記載であれば、カルテ上の記載が残る。
- ・①委員：議事録に残って、説明した時にカルテに記録が残ることによろしければ、この方向で承認としたいが、他にご意見はあるか。
- ・①委員：口頭で説明して参加継続の意思を確認すればよい。

2) 本変更申請は承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

2. 定期報告 1件

CRB 整理番号	182015
研究名称	アンスラサイクリン系あるいはタキサン系抗癌剤による乳癌補助化学療法中の女性患者に対する担子菌培養抽出物（AHCC）の好中球減少に伴う G-CSF 投与回数への影響：検証的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
研究代表医師	ナグモクリニック東京 乳腺外科 浜口 玲央
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認した。

<審議>

変更申請：182015 にて併せて審査。

<審議結果>

継続審査（全員一致）

3. 報告事項

(1) 以下の1件について、業務規程書に基づく「事前確認不要事項」に該当する変更申請があったため、事務局で内容を確認し受理した。

① CRB 整理番号：182008

研究名称：上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor）遺伝子変異陽性・非扁平上皮非小細胞肺癌に対するエルロチニブとカルボプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ併用療法の

第 II 相試験 (NEJ035)

研究代表医師：関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科 倉田 宝保

(2) 整理番号：182014 の定期報告未提出について、事務局から報告があった。

乗せ換え審査案件として承認した研究で、2019年3月18日にjRCTに公表となった。今年の5月17日が報告期限だが、現時点で定期報告が提出されていない。事務局としては、今年の1月に定期報告の案内をPI、所属機関の支援部門の課長、実務担当者の3名に対してメールで連絡し、再度期日が迫った5月初旬にもリマインドメールを送り、5月下旬には直接電話で依頼した。さらに1ヵ月経過しても反応がなかったため、支援部門の課長に電話をしたところ、遅れた経緯を記載した理由書の作成に時間を要していると話で、現在もまだ提出がなされていない。

法に定められた期日を大幅に経過しているが、定期報告が提出されていないという問題が発生している。

- ・①委員：本件は、先ほどの事案と共に開発課に確認する。その指示に従って所属機関の管理者への連絡や試験の中断などの判断もあるかもしれない。今回はPIからの連絡が何もない状況で報告した。

(3) 次回臨床研究審査委員会開催予定について案内があった。

日時：2020年7月28日（火）16：30～

場所：埼玉医科大学（毛呂キャンパス）第2ビルRAセンター前会議室

現時点では、今回と同様にWEB会議システム主体で開催となる予定である。

以上