

第28回 金沢医科大学臨床研究審査委員会議事概要

上記のことについて下記のとおり報告します。

日時	令和2年5月21日(木) 午後6時10分～午後7時17分					
場所	病院中央棟3階 中会議室3					
委員の出欠 状況		氏名	性別	法人の内外	属性*	出欠
	委員長	横山 仁	男	内	①	○
	副委員長	高村 博之	男	内	①	○
	委員 *リモートによる非 対面参加	川崎 康弘	男	内	①	○
		新井田 要	男	内	①	○
		本田 康二郎	男	内	②	○*
		鶴澤 剛	男	外	②	○
		舟橋 秀明	男	外	②	○
		宮本 謙一	男	外	①	○
		長瀬 克彦	男	外	①	○*
		市川 政枝	女	外	③	○
		和田 真由美	女	外	③	○
	※属性(号) ①医学又は医療の専門家 ②臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ③上記以外の一般の立場の者					
1. 議 題						
1. 審査事項	1.) 特定臨床研究の新規申請に関する審査(1件) ① T013 RESOLUTION Study 2.) 特定臨床研究の定期報告に関する審査(1件) ① T005 当帰芍薬散 3.) 特定臨床研究の変更に関する審査(2件) ① T005 当帰芍薬散 ② T010 NYX 研究					
2. 報告事項	1.) 多施設共同特定臨床研究の状況報告 ① 一括審査結果報告(変更8件) ② 定期報告(4件) ③ 終了報告(2件) ④ 厚生労働大臣へ実施計画提出(jRCT公表)の報告(8件)					
3. その他	臨床研究法施行規則等の改正について					
2 記 録						
1、 審議事項						
1.) 特定臨床研究の新規申請に関する審査(資料1.1) 審査資料(新規申請依頼書、実施計画、研究分担医師リスト、実施計画書、同意説明						

文書、利益相反管理計画等)に基づいて、以下のような審議がなされた。

① T013 腎機能障害を合併した2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの腎機能に及ぼす影響の検討 (RESOLUTION Study)

研究責任医師：北田 宗弘 准教授 金沢医科大学病院 内分泌・代謝科

実施計画を受け取った年月日 (受付日)：2020年3月26日

技術専門員評価：審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家

古市 賢吾 (金沢医科大学病院 腎臓内科)

臨床薬理学の専門家 不要

生物統計の専門家 不要

【研究代表任医師の説明】説明者：北田 宗弘 准教授

- ・ 本研究は、2型糖尿病症例における SGLT2 阻害薬・ルセオグリフロジンの腎機能に及ぼす影響 (有効性) を評価する、多施設共同、非盲検、前向き無作為化、並行群間比較試験である。
- ・ 本研究の目的は、研究対象薬をルセオグリフロジンとして、日本糖尿病学会の腎機能評価のステージメントとされる eGFR_{creat} の変化量を評価項目とし、腎機能障害患者に対する SGLT2 阻害薬の腎保護作用を検討する。
- ・ 同意取得時の年齢、eGFR および尿中アルブミンを割付因子とし最小化法にてルセオグリフロジン追加投与群又は現行治療群のいずれかに割り付ける (比率 1 : 1)。割付には WEB システムを用いる。
- ・ ルセオグリフロジン追加投与群は、初回投与量として 2.5mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5mg 1 日 1 回に増量することができる。
- ・ 研究実施期間は jRCT 公表日～2024年4月30日であり、全体の目標症例数は 200 例、当院目標は 37 例とする。
- ・ 本研究は大正製薬株式会社から資金の提供を受けて実施する。利益相反管理計画を作成し、利益相反管理基準と併せて認定臨床研究審査委員会にて意見を求める。研究全般を通じて、利益相反管理基準・利益相反管理計画に基づき、適切な管理を行う。

【技術専門員評価に関する研究代表医師の回答】

- ・ 選択基準、除外基準⇒ご指摘の通り尿タンパクの上限を設定することとし、尿中アルブミン/Cr で 5000 (mg/gCr) にする。
- ・ A 群の治療介入、中止基準の対応⇒ルセオグリフロジンの腎排泄に関する詳細資料を提出する。
- ・ 併用制限薬、降圧薬など⇒RAS 阻害薬が標準治療であるが、今回の試験では必ずしも RAS 阻害薬投与は問わない。理由として他の SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンを用いた試験では、対象症例に eGFR 20～45 の患者を含んでいるが RAS 阻害薬投与の有無を問わず実施、カナグリフロジンを用いた試験でも RAS 阻害薬投与は問わず実施している。最近の臨床研究の流れとして RAS 阻害薬投与を必ずしも行わなくても問題はないと考える。本試験では、進行した腎障害症例を含んでいるため何らかの理由で RAS 阻害薬投与を中止している症例も含んでいる可能性があることから、高度なアルブミン尿を伴わない症例では第一選択とせず投与の有無を問わないこととした。
- ・ 添付文書記載事項 (重度の腎機能障害患者) ⇒eGFR15 以上 29 未満の患者は添付文書上投与しな

いと記載されている。懸念点である eGFR15 以上 29 未満の患者に血糖降下を目的として投与した場合の効果は期待できないが、今回は中等度以上の腎機能障害患者の腎機能の保護という点では、当てはまらないと解釈する。eGFR15 以上 29 未満の患者に投与できる結果を得ると臨床的に有用であると考え。

- ・ 副次評価項目⇒主要評価項目との違いを明確にするためそのままの文面とする。
- ・ 尿中アルブミン/Cr の表記は、グラム Cr の記載ミスであり修正する。

【今回質疑応答】

- ・ a 委員(属性①)：RAS 阻害薬使用の有無はランダム化の割付因子ではないのか。
- ・ 研究代表医師：症例数が多くないことから統計的にデータ解析する。
- ・ a 委員(属性①)：血清シスタチン C 測定は、4 週と 8 週は研究費で実施するのか。
- ・ 北田研究代表医師：4 週と 8 週以外のポイントの測定も通常診療としての実施が難しい場合は、研究費で実施するか検討する。
- ・ k 委員(属性①)：割付は、薬剤投与の群と投与しない群があり、糖尿病の治療に差がでるのではない。効果不十分の場合、B 群はどうするのか。
- ・ 研究代表医師：B 群は現行の治療の増量で血糖管理をする。血糖値の改善状況に差が出るだろうと考えている。これまでの試験結果より腎保護効果を期待し総合的に判断することとし、解析結果を期待している。
- ・ k 委員(属性①)：糖尿病の薬を上乗せ投与される可能性があるが、糖尿病については既にコントロールされている方を対象とするのか選択基準からは読みとれない。コントロール十分な方は A 群になった場合血糖がさらに低下し不利益になる可能性があり、不十分な方は B 群となった場合追加の血糖コントロールができず不利益とならないか。
- ・ 研究代表医師：現状治療目標に到達するよう治療している患者さんを対象としている。B 群は現行治療で増量を可能としている。選択基準には HbA1c をあえて入れなかった。血糖改善非依存腎保護効果を見込んでいる。
- ・ j 委員(属性②)：説明文書 12 ページ、空腹の状態で来院することが不利益になるのか。また、副作用を発現してしまった時には、費用は誰が負担するのか。16 ページ「14. あなたから得られた試料やデータの取扱いについて」のただしのもと、将来別の研究に使用する場合とあるが別途患者の同意は取らないのか。20 ページ「医学統計専門家」から「監査」まで、全部同じ会社であるが大丈夫なのか。監査は第 3 者が行うものでありこのような実施体制は許されるのか。
- ・ 研究責任医師：空腹時の来院は低血糖のリスクが上がることもあり不利益に当たる場合がある。副作用の治療費は、因果関係の有無と重篤度で変わると考えるが、保険に加入する予定なので保険内容を確認する。16 ページのデータの取扱い、改めて保管する場合を記載するか、削除するかどうか検討する。データマネジメントは同じ会社ではあるが、グループが独立した組織になっているので問題ないと思う。
- ・ a 委員(属性①)：これまでも同様のシステムで行っていると思われる。
- ・ l 委員(属性③)：説明文書 5 ページ「3.1 研究対象者として選定された理由」に『あなたは以下の・・・として候補者となりました』の表現が選ばれたみたいな印象を受ける。判断は患者がするものなので違和感を感じる。保険の見積もり、症例数 200 症例数は研究全体だと思

うが金沢医科大学が全てを負担するのか。

- ・ 研究代表医師：説明文書は上から目線の印象があるので表現を変更する。保険は研究代表機関が負担する。
- ・ 1 委員(属性③)：説明文書 13 ページ「SGLT2 阻害薬の副作用」とあるが、一般的な SGLT2 阻害薬と書くのがよいのか今回使用する試験薬であるルセオグリフロジンと書くのが良いのか。
- ・ 研究代表医師：併記することとする。
- ・ 1 委員(属性③)：SGLT2 阻害薬は何種類あるのか。
- ・ 研究代表医師：現在使用できるのは、6 種類である。
- ・ 1 委員(属性③)：説明文書 14 ページ「7. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」にある「21 いつでも相談窓口にご相談ください」とあるが、突然「21 いつでも相談窓口にご相談ください」と出てくるので、ページ数を表記するなどしてわかりやすくした方が良い。
- ・ 研究代表医師：ご指摘の通り修正する。
- ・ a 委員(属性①)：施設によって窓口が異なるからこのような記載なのではないか。
- ・ f 委員(属性①)：説明文書「7. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」に医薬品副作用被害救済制度の対象になるように記載されているが、添付文書では腎機能が悪い人は慎重投与となっている。こういう患者を対象にした場合医薬品副作用被害救済制度の対象となるのか。臨床研究保険で賄うとした方がよいのではないか。研究計画書 23 ページ「研究中止と基準」は抽象的な表現で分かりづらく具体的に記載できないか。
- ・ 研究代表医師：この薬剤は腎保護作用に対して保険適応がない。適応になっていない効能に対する試験であるため誤解のない表現に変更する。中止基準も具体性をもった表現に修正する。
- ・ a 委員(属性①)：保険は未知の事象のみ対象であると思うので確認をすること。
- ・ 本田委員：説明文書 17 ページ「15. この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください」に A 群となった方は水分補給と記載がある。13 ページ「SGLT2 阻害薬の副作用」の重大な副作用には、低血糖(1.0%)が脱水(0.1%)の 10 倍発現していると記載がある。低血糖が最も注意すべき副作用ではないか。
- ・ 研究代表医師：この薬剤は血糖降下薬だが単独では低血糖にならない。他の薬剤と併用しているときに低血糖となる。脱水を記載したのは SGLT2 阻害薬の特徴的な症状となるため記載した。

【委員意見】

m 委員(属性①)：修正事項を修正できれば、問題ないと考える。

h 委員(属性①)：検討すると説明された事項の修正状況を確認するべきである。

c 委員(属性①)：安全性は問題ない。慎重投与患者を対象としているので保険内容を確認すること。また、データ 2 次利用について詳細を記載するべきである。

i 委員(属性②)：基本的な計画は問題ない。監査が同一施設は気になる。説明文に追記すべきである。

e 委員(属性②)：特に問題はないと考える。指摘事項を修正する。同意撤回書の「これまでに取得された・・・」を「これまでの取得された・・・」に修正するべきである。保険で補償され

ることの記載が必要、また監査は別組織にするべきであると考え。

j 委員(属性②)：各委員からの意見を検討いただき修正を確認する必要がある。

f 委員(属性①)：指摘事項をご検討いただき補償のところは対応を詳細に記載するべきである。

k 委員(属性①)：治療する群としない群、糖尿病薬を上乗せで使用するリスクが不安である。ある程度コントロールされている患者 B 群は不利益は少ないだろうが、A 群は低血糖のリスクがあり、本来見たい腎保護作用は判断できるのか。ある程度糖尿病の基準があった方がよいと考える。研究代表医師の説明は理解したが不安が残る。しかし、修正指摘事項を確認すれば良いのではないかと。

g 委員(属性③)：自分が治療を受ける立場として、「重大な副作用」という記載がとても気になる。これまでの研究では重大な副作用という表現はみたことがない。重大なという表現をする以上、保険内容の詳細に記載するべきであると考え。

l 委員(属性③)：研究計画自体は承認とする。指摘事項を再検討し患者にとって不利益にならないよう誤解されないように検討されるべきである。

a 委員(属性①)：患者の不利益にならないように表現と補償を再考するべきであり、継続審議とする。

【補足】

事務局：重大な副作用は他の臨床研究や治験で重篤な有害事象（副作用）という表現で使用する人が多い。この研究では表現を変更していただくよう要求する。データマネジメントと監査について、治験等でも同じ会社が行っているが内部で独立している場合が多い。

a 委員(属性①)：総合医科学研究所の組織図を提出していただくとわかりやすい。

事務局：説明文書 11 ページ「⑬等疾病および有害事象の発現の確認」は、「⑬疾病等および有害事象の発現の確認」の誤記である。

【審議結果】

審議の結果、以下の①～④において修正が必要であると判断され、「継続審査」とされた。

- ① 研究計画書の指摘事項を修正すること
- ② 患者同意説明文書の指摘事項を修正すること（患者の不利益にならないよう表現を試験等すること）
- ③ 慎重投与患者を対象としているので保険内容を確認し、詳細に記載すること
- ④ データマネジメントとモニタリング、監査が同一施設（総合医科学研究所）で行うとなっているため、総合医科学研究所の組織図を提示すること

2.) 特定臨床研究の定期報告に関する審査（資料 2.1）

① T005 当帰芍薬散

研究責任医師：三輪 高喜教授 金沢医科大学病院 耳鼻咽喉科

- ・ 本研究は、感冒後嗅覚障害患者を対象とし、当帰芍薬散群とメコバラミン群とに分け、24 週間服用後の嗅覚障害に対する有効性と安全性を探索的に検討する無作為化非盲検並行群間比較多施設共同試験である。
- ・ 2020 年 4 月 1 日現在、目標症例数 100 例に対し、実施症例は 86 例である。2019 年 3 月 29

日～2020年3月28日の報告期間における症例数は14例であった。

- ・ 疾病等発生及び臨床研究法等の省令及び実施計画に対する不適合発生状況等については、発生なしとなっている。
- ・ 研究責任医師、分担医師の利益相反に関しては、なしと報告されている。

【委員意見】

e 委員(属性②)：問題なし

g 委員(属性③)：問題なし

f 委員(属性①)：問題なし

k 委員(属性①)：問題なし

j 委員(属性②)：問題なし

l 委員(属性③)：問題なし

i 委員(属性②)：問題なし

c 委員(属性①)：問題なし

h 委員(属性①)：問題なし

m 委員(属性①)：問題なし

a 委員(属性①)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、定期報告に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

3.) 特定臨床研究の変更に関する審査 (資料3.1)

① T005 当帰芍薬散

研究責任医師：三輪 高喜教授 金沢医科大学病院 耳鼻咽喉科

- ・ 本研究は、感冒後嗅覚障害患者を対象とし、当帰芍薬散群とメコバラミン群とに分け、24週間服用後の嗅覚障害に対する有効性と安全性を探索的に検討する無作為化非盲検並行群間比較多施設共同試験である。

主な変更内容：研究分担施設（東京大学医学部附属病院/ひろしば耳鼻咽喉科削除、実施体制の変更）

研究分担医師削除（三重大学医学部附属病院3名、人事異動のため）

代表実施医療機関管理者変更 北山道彦 → 伊藤透

【委員意見】

e 委員(属性②)：問題なし

g 委員(属性③)：問題なし

f 委員(属性①)：問題なし

k 委員(属性①)：問題なし

j 委員(属性②)：問題なし

l 委員(属性③)：問題なし

- i 委員(属性②)：問題なし
- c 委員(属性①)：問題なし
- h 委員(属性①)：問題なし
- m 委員(属性①)：問題なし
- a 委員(属性①)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、変更申請に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

- ② T010 切除不能進行再発大腸癌患者を対象とした CapeOX+Bmab 療法における人参養栄湯併用の意義に関するランダム化比較試験：有効性・安全性及び相互作用に関する研究 (NYX 研究)

研究責任医師：元雄 良治 教授 金沢医科大学病院 腫瘍内科

- ・ 本研究は、治癒切除不能進行再発大腸癌にて CapeOX+Bmab 療法施行中の患者を対象とし、人参養栄湯の食欲不振改善作用による栄養状態の維持・改善について、人参養栄湯を投与しない通常治療群を対照とした多施設共同非盲検ランダム化群間比較試験である。

主な変更内容：実施機関の長変更（4施設、人事異動による変更）

研究分担医師変更（4施設、人事異動による変更）

研究計画書 1.3版→1.4版（人事異動による変更の反映）

【委員意見】

- e 委員(属性②)：問題なし
- g 委員(属性③)：問題なし
- f 委員(属性①)：問題なし
- k 委員(属性①)：問題なし
- j 委員(属性②)：問題なし
- l 委員(属性③)：問題なし
- i 委員(属性②)：問題なし
- c 委員(属性①)：問題なし
- h 委員(属性①)：問題なし
- m 委員(属性①)：問題なし
- a 委員(属性①)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、変更申請に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

2、 報告事項

1.) 多施設共同特定臨床研究の状況報告（資料4.2）

多施設共同特定臨床研究の状況について、一覧表にて相川（事務局）より報告がなされた。

- ① 一括審査結果報告（変更8件）
- ② 定期報告（4件）
- ③ 終了報告（2件）
- ④ 厚生労働大臣へ実施計画提出（JRCT公表）の報告（8件）

3、 その他

- ・ 臨床研究法施行規則等の改正について、相川（事務局）より報告がなされた。

令和2年4月30日付けで、厚生労働省医政局長より、以下の改正省令が公布され、同日付けで施行された。

- ✓ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令の施行について
- ✓ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令の施行における運用上の留意事項について

臨床研究法（平成29年法律第16号）においては、特定臨床研究を実施する場合には、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に実施計画を提出することとしている。認定再生医療等委員会及び認定臨床研究審査委員会における審査等の業務については、原則として対面での実施を求めていたところ、今般の新型コロナウイルス感染症の発生により、対面での委員会の開催が困難となる場合があることを踏まえ、こうした場合に書面での審査等の業務を可能とする等の改正を行う。

- ・ 今後、これらの内容を加えた当委員会規程の更新を検討する。

- ・ 次回の第29回臨床研究審査委員会は、令和2年6月18日（第3木曜）の予定とする。（横山委員長）

以上